

DERIVATIVE OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE K-252

Patent number: JP63295588
Publication date: 1988-12-01
Inventor: HIRATA TADASHI; MOCHIDA KENICHI; MURAGATA TSUTOMU; TAKAHASHI MITSURU; KASE HIROSHI; YAMADA KOJI; IWAHASHI KAZUYUKI; SATO AKIRA; KASAI MASAJI; KOBAYASHI EIJI; MORIMOTO MAKOTO; AKINAGA SHIRO
Applicant: KYOWA HAKKO KOGYO KK
Classification:
- international: A61K31/55; C07D207/00; C07D273/00; C07D307/00; C07D498/18; C07D498/22; A61K31/55; C07D207/00; C07D273/00; C07D307/00; C07D498/00; (IPC1-7): A61K31/55; C07D207/00; C07D273/00; C07D307/00; C07D498/18
- european:
Application number: JP19870327858 19871224
Priority number(s): JP19870327858 19871224; JP19870012719 19870122

[Report a data error here](#)

Abstract of JP63295588

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (R<1> and R<2> are H, methyl, nitro, etc.; R<3> is H, Cl, lower alkanoyl, etc.; X is hydroxymethyl, formyl, carboxyl, etc.; Y is OH, lower alkanoyloxy, carbamoyloxy, etc., provided that at least one of R<1>-R<3> is a group other than H when X is hydroxymethyl, carboxyl, etc.) and salt thereof. **USE:** An antiallergic agent, antithrombotic agent, anti-inflammatory agent, antitumor agent, etc., having powerful inhibitory activity against C-kinase.

PREPARATION: A raw material compound expressed by formula II, such as a physiologically active substance K-252, is reacted with a nitrating agent (e.g. nitronium tetrafluoroborate) in an amount of 1-1.1 equiv. based on the above- mentioned compound in an inert solvent, such as sulfolane, at room temperature - 80 deg.C for 1-2hr to afford the aimed compound expressed by formula I (R<1> or R<2> or both are nitro).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

⑪ 公開特許公報 (A) 昭63-295588

⑫ Int. Cl. 4

C 07 D 498/18

識別記号

府内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)12月1日

8615-4C※

審査請求 未請求 発明の数 1 (全40頁)

⑤ 発明の名称 生理活性物質K-252の誘導体

⑪ 特願 昭62-327858

⑫ 出願 昭62(1987)12月24日

優先権主張 ⑬ 昭62(1987)1月22日 ④日本(JP) ⑪ 特願 昭62-12719

⑦ 発明者 平田 正 神奈川県横浜市緑区奈良町1566-315

⑦ 発明者 持田 一 神奈川県平塚市真田325-5

⑦ 発明者 村形 力 東京都町田市成瀬台2-32-3

⑦ 発明者 高橋 充 神奈川県川崎市多摩区三田3-2-6-204

⑦ 発明者 加瀬 広 東京都小金井市前原町3-35-18

⑦ 発明者 山田 耕二 東京都町田市旭町1-12-2

⑦ 発明者 岩橋 和幸 東京都町田市玉川学園1-22-16

⑦ 発明者 佐藤 章 東京都町田市木曾町1880-30

⑦ 出願人 協和醸酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

最終頁に続く

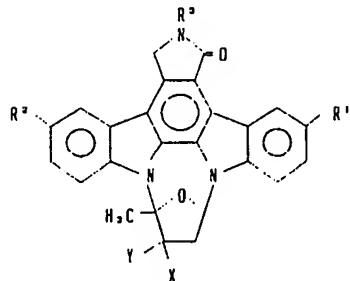
明細書

1. 発明の名称

生理活性物質K-252の誘導体

2. 特許請求の範囲

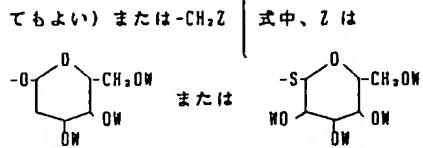
式



(式中、R¹およびR³は同一または異なって、水素、メチル、ヒドロキシメチル、低級アルコキシメチル、低級アルキルチオメチル、低級アルキルスルフィニルメチル、ニトロ、ブロム、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルカノイロキシ、低級アルコキシ、-NR⁴R⁵ (式中、R⁴およびR⁵は一方が水素で他方が水素、低級アルカノイル、

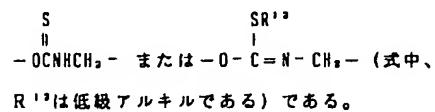
カルバモイル、低級アルキルアミノカルボニルまたはフェニルアミノカルボニルであるか、両者とも低級アルキルである)、スルホン酸、-SO₃NR⁶R⁷ (式中、R⁶およびR⁷は同一または異なって水素、低級アルキルまたは隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基である)、-OCOOR⁸ (式中、R⁸は低級アルキルまたは置換もしくは非置換のフェニルである)または-OCONR⁹R¹⁰ (式中、R⁹およびR¹⁰は前記と同様である)を表わし、R³は水素、塩素、低級アルカノイル、カルバモイルまたは低級アルキルを表わし、Xはヒドロキシメチル、ホルミル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルヒドロジカルボニル、-CH=N-R¹¹ (式中、R¹¹はヒドロキシ、カルバモイルアミノ、-NR¹²R¹³ (式中、R¹²およびR¹³は前記と同様である)、グアニジノまたは2-イミダゾリルアミノである)、-CONHR¹⁴ (式中、R¹⁴はα-アミノ酸のアミノ基を除く残基であって、該アミノ酸のカルボキシル基は低級アルキルまたはベンジルでエステル化されていてもよい)、-CH₂OCOR¹⁵ (式中、R¹⁵はα-

ーアミノ酸のカルボキシル基を除く残基であって、該アミノ酸のアミノ基はベンジルオキシカルボニルまたはt-ブートキシカルボニルで保護されている。



(式中、Mは水素、メチル、エチル、ベンジル、アセチルまたはトリフルオロアセチルである)で表わされる糖残基である

を表わし、Yはヒドロキシ、低級アルカノイロキシ、カルバモイルオキシまたは低級アルコキシを表わし、またはXとYが一体となって $-Y-X-$ として $-O-C(\text{CH}_3)_2-O-$ CH₂-。



ただし、Xがヒドロキシメチル、カルボキシルまたは低級アルコキシカルボニルの場合、R¹、

ビネフリン遊離、腎糸球体からのアルドステロン分泌、ランゲルハンス島からのインシュリン分泌、マスト細胞からのヒスタミン遊離、回腸からのアセチルコリン遊離、血管平滑筋の収縮等が報告されている。さらに、C-キナーゼは細胞増殖や発がん機構にも関与していると考えられている〔参考文献: Y. Nishizuka, Science, 225, 1365 (1984); H. Rasmussen et al., Advance in Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylation Research, Vol. 18, P159, edited by P. Greengard and G.A. Robison, Raven Press, New York, 1984〕。このようにC-キナーゼは生体内の多くの重要な生理反応や各種病態に係わることが明らかになってきた。従って、C-キナーゼ活性をその特異的阻害剤等を用いることにより人為的に抑制することができれば、広く循環器系の疾病や、炎症、アレルギー、腫瘍などの予防、治療が可能になると考えられる。

一方、トリフルオベラジン、クロロプロマジン等の抗精神病薬剤、局所麻酔薬として知られるジ

R¹およびR²の内少なくとも1つは水素以外の基である)で表わされるK-252誘導体およびその薬理的に許容される塩。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

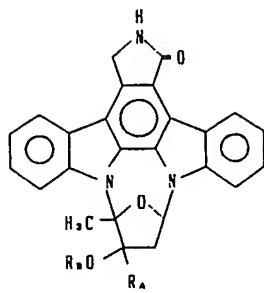
本発明はプロテインキナーゼC(以下C-キナーゼという)を阻害し、種々な薬理作用を有する新規化合物に関する。

従来の技術

C-キナーゼはフェヌフォリビドおよびカルシウムに依存して活性化されるタンパク質リン酸化酵素であり、広く生体内の組織や臓器に分布している。近年、本酵素は多くのホルモンや神経伝達物質などの細胞膜受容体機構において、極めて重要な役割を果たしていることが知られるようになった。そのようなC-キナーゼが関与する情報伝達機構により惹起される生理的反応の例として、血小板におけるセロトニン放出、リソゾーム酵素遊離および凝集反応、好中球のスーパーオキシド生成やリソゾーム酵素の遊離、副腎髓質からのエ

ペナミンやテトラカイン、あるいはカルモジュリント阻害剤W-7[N-(6-aminoethyl)-5-chloro-1-naphthalenesulfonamide]等の薬剤にC-キナーゼの抑制活性があることが見出されているが、いずれもそのC-キナーゼ抑制作用は各薬剤の主作用ではなく特異性は低く、また抑制活性も低い〔Y. Nishizuka et al., J. Biol. Chem., 255, 8378 (1980); R.C. Schatzman et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 98, 669 (1981); B.C. Wise et al., J. Biol. Chem., 257, 8489 (1982)〕。

一方、次式で表されるK-252, KT-5556およびR¹、R²部位を修飾したK-252誘導体が知られている(K-252について特開昭60-41489、米国特許第455402号、KT-5556について特開昭61-176531、K-252誘導体について特開昭62-155284、同62-155285)。



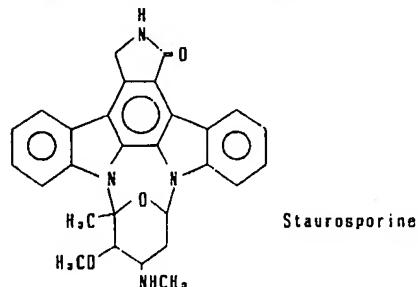
K-252 : R₁ = CO₂CH₃, R₂ = H

KT-5556 : R₁ = CO₂H, R₂ = H

特開昭60-41489にはK-252が抗ヒスタミン遊離作用、抗アレルギー作用を有することが、特開昭62-155284、同62-155285にはK-252誘導体がC-キナーゼ抑制活性および抗ヒスタミン遊離作用を有することが記載されている。また、特開昭61-176531にはKT-5556が抗ヒスタミン遊離作用を有することが記載されている。また、K-252、KT-5556と同一化合物と推定される化合物が抗菌物質として報告されている [M. Senzaki et al., J. Antibiotics, 38, 1437 (1985)]。

この文献には上式でR₁ = CO₂CH₃, R₂ = COCH₃の化合物も開示されている。このK-252と同一化合物と推定される化合物およびそのハロゲン誘導体が特開昭62-120388、同62-164626に、またR₂を修飾した誘導体が特開昭62-240689に、いずれも血圧降下作用および利尿作用を有することが記載されている。

さらにK-252の構造に比較的近い構造を有する化合物として以下の構造を有し、抗菌作用を有するスタウロスボリン(Staurosporine)が知られている [S. Omura et al., J. Antibiotics, 30, 275 (1977); A. Furusaki et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 800 (1981); 特開昭60-185719]。



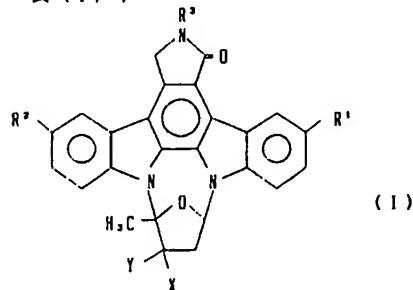
発明が解決しようとする問題点

強いC-キナーゼ阻害活性を有し抗アレルギー剤、抗血栓剤、抗炎症剤あるいは抗腫瘍剤等の新しい活性成分は常に求められている。

問題点を解決するための手段

本発明によれば式(I)で表わされるK-252の新規な誘導体および薬理的に許容されるその塩が提供される。

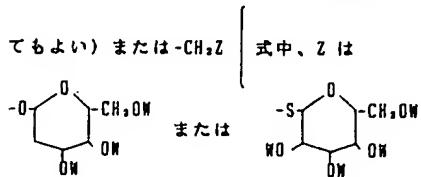
式(I) :



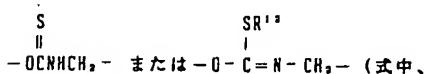
[式中、R¹およびR²は同一または異なって、水素、メチル、ヒドロキシメチル、低級アルコキシメチル、低級アルキルチオメチル、低級アルキルスルフィニルメチル、ニトロ、ブロム、低級ア

ルカノイル、ヒドロキシ、低級アルカノイロキシ、低級アルコキシ、-NR⁴R⁵ (式中、R⁴およびR⁵は一方が水素で他方が水素、低級アルカノイル、カルバモイル、低級アルキルアミノカルボニルまたはフェニルアミノカルボニルであるか、両者とも低級アルキルである)、スルホン酸、-SO₂NR⁶R⁷ (式中、R⁶およびR⁷は同一または異なって水素、低級アルキルまたは隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基である)、-OCOOR⁸ (式中、R⁸は低級アルキルまたは隣接もしくは非隣接のフェニルである)または-OCONR⁹R¹⁰ (式中、R⁹およびR¹⁰は前記と同様である)を表わし、R³は水素、塩素、低級アルカノイル、カルバモイルまたは低級アルキルを表わし、Xはヒドロキシメチル、ホルミル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルヒドロジカルボニル、-CH=N-R¹¹ (式中、R¹¹はヒドロキシ、カルバモイルアミノ、-NR¹²R¹³ (式中、R¹²およびR¹³は前記と同様である)、グアニジノまたは2-イミダゾリルアミノである)、-CONHR¹⁴ (式中、R¹⁴はα-アミノ酸のアミノ

基を除く残基であって、該アミノ酸のカルボキシル基は低級アルキルまたはベンジルでエステル化されていてもよい)、 $-\text{CH}_2\text{OCOR}^{11}$ (式中、 R^{11} は α -アミノ酸のカルボキシル基を除く残基であって、該アミノ酸のアミノ基はベンジルオキシカルボニルまたは $\text{i}-\text{ブロピルオキシカルボニル}$ で保護されていてもよい)または $-\text{CH}_2\text{Z}$



(式中、Yは水素、メチル、エチル、ベンジル、アセチルまたはトリフルオロアセチルである)で表わされる糖残基である



ルカノイルおよび低級アルカノイロキシにいう低級アルカノイルは炭素数1～4の直鎖もしくは分岐のアルカノイル、すなわちホルミル、アセチル、プロピオニル、 $\text{n}-\text{ブチリル}$ および $\text{i}-\text{ブチリル}$ 等を包含する。各基の定義中、形成される複素環としては、ビロリジン、ビペリジン、N-置換ビペラジン、モルホリンおよびN-置換ホモビペラジン等が包含され、該置換基としては、メチル、エチル等の低級アルキルおよび $\text{i}-\text{ブロピルアミノカルボニルメチル}$ 等が挙げられる。

R^* の定義中、置換フェニルの置換基としては、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロおよびハロゲン等を包含する。ここで低級アルキルおよび低級アルコキシは上記と同様であり、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素である。

また、 R^{10} および R^{11} の定義中、 α -アミノ酸はグリシン、アラニン、バリン、プロリン等を包含し、L体でもD体でもラセミ体でもよい。該アミノ酸の低級アルキルエステルにいう低級アルキルも上記と同様のものを包含する。

R^{13} は低級アルキルである)である。

ただし、Xがヒドロキシメチル、カルボキシルまたは低級アルコキシカルボニルの場合、 R^1 、 R^2 および R^3 の内少なくとも1つは水素以外の基である)。

以下、式(I)で表わされる化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。化合物(I)は優れたC-キナーゼ抑制活性を有すると共に、優れた抗ヒスタミン遊離抑制活性、血小板凝集抑制活性、抗炎症活性あるいは細胞生育阻害活性も併有する。

式(I)中の各基の定義中、低級アルコキシメチル、低級アルキルチオメチル、低級アルキルスルフィニルメチル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキル、低級アルコキシカルボニルおよび低級アルキルヒドロキシカルボニルにいう低級アルキルは炭素数1～4の直鎖もしくは分岐のアルキル、例えばメチル、エチル、 $\text{n}-\text{ブロピル}$ 、 $\text{i}-\text{ブロピル}$ 、 $\text{i}-\text{ブチル}$ 、 $\text{n}-\text{ブチル}$ 等を包含する。各基の定義中、低級ア

化合物(I)が酸性化合物である場合には塩基付加塩、塩基性化合物の場合には酸付加塩を形成させることができる。この場合酸性はXが α -アミノ酸残基を含む場合のカルボキシ等、塩基性は R^1 中のアミノ、(ジ)低級アルキルアミノ、X中の $-\text{CH}=\text{N}-\text{R}^0$ ($\text{R}^0=\text{OH}$ の場合を除く)、および α -アミノ酸残基を含む場合のアミノ-Y-X-中の

$\begin{array}{c} \text{SR}^{12} \\ | \\ -\text{O}-\text{C}=\text{N}-\text{CH}_2-$

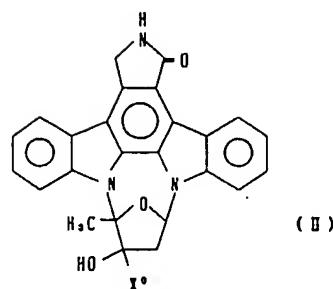
によってもたらされる。化合物(I)の塩基付加塩としてはアンモニウム塩、リチウム、ナトリウム、カリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリエチルアミン、モルホリン、ビペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基との塩、およびアルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩があげられる。化合物(I)の酸付加塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸

塩、トルエンスルホン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等があげられる。非毒性の薬理的に許容される塩、例えば上記に列挙の塩基付加塩、酸付加塩が好みしいが、生成物の単離、精製にあたってはその他の塩もまた有用である。

本発明による化合物は、光学活性であるK-252等より、通常立体保持の反応で得られるものであるが、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物も本発明に包含される。

次に化合物(I)の製造方法について説明する。しかし、化合物(I)の製造方法は、それらに限定されるものではない。

化合物(I)は、K-252およびこれより導かれる次の式(IIa, b)



(IIa) ($X^{\bullet} = \text{COOH}$)

(IIb) ($X^{\bullet} = \text{CH}_2\text{OH}$)

で表わされる化合物より種々の合成手段により製造される。なお、化合物(IIa)は特開昭61-176531に、化合物(IIb)は特開昭62-155285(参考例5参照)にそれぞれ開示されている。

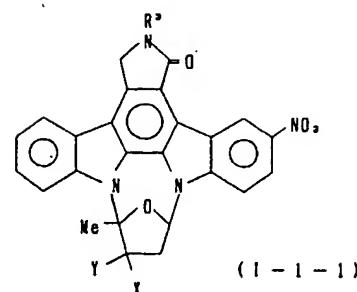
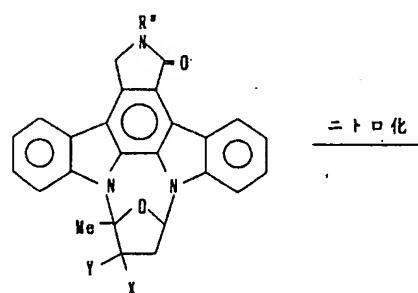
なお、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等の手段(例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス、グリーン著、ジョ

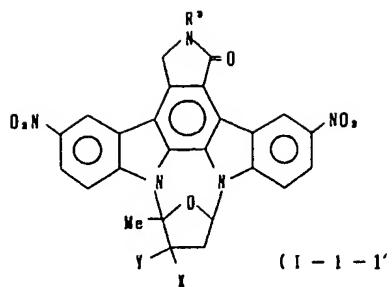
ン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(1981年)参照]に付すことにより容易に実施することができる(例えば実施例2等参照)。

なお、以下に記載する構造式、表等におけるMe、Et、Pr、Bu、Ph、Ac、BzL、CbzおよびTsはそれぞれメチル、エチル、ブロピル、ブチル、フェニル、アセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニルおよびトルエンスルホニルの基を意味する。

方法1 : R¹および/またはR³に官能基を有する化合物(I-1)の合成

1-1 : R¹および/またはR³がニトロの化合物(I-1-1)および/または(I-1-1')





(式中、X、YおよびR³は前記と同義である)

反応は化合物(I-1)〔化合物(I)において、R¹およびR²が水素である化合物および化合物(II)〕と適当なニトロ化剤、例えばテトラフルオロホウ酸ニトロニウムとを反応に不活性な溶媒中反応させることにより化合物(I-1-1)および/または(I-1-1')を得る。ニトロ化剤は化合物(I-1)に対し通常1~1.1当量用いる。不活性溶媒はスルホラン、アセトニトリル、クロロホルム等を包含する。反応は室温~80℃で行い、通常1~2時間で終了する。

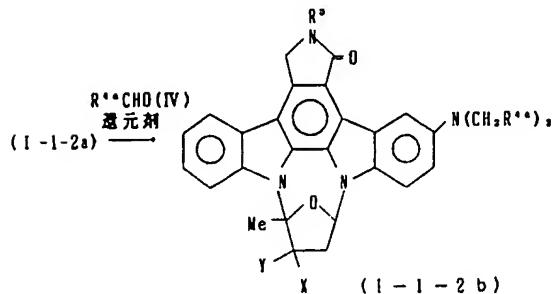
1-2 : R¹および/またはR²が-HR⁴R⁵の化合物

2a')を得る。触媒は5~10%パラジウム/炭素等を包含し、通常化合物(I-1-1a)の重量に対し0.1~0.5倍重量用いる。不活性溶媒はテトラヒドロフラン(THF)、ジメチルホルムアミド(DMF)等を包含する。反応は通常室温で行い、1時間~1日で終了する。

なお、以下の方法1の説明において、2置換体(R¹=R²≠H)の製法については特に記載しない場合もあるが、上記したと同様の1置換体の製法と同様の条件が適用しうる。

1-2 b : R¹およびR²がアルキルの化合物

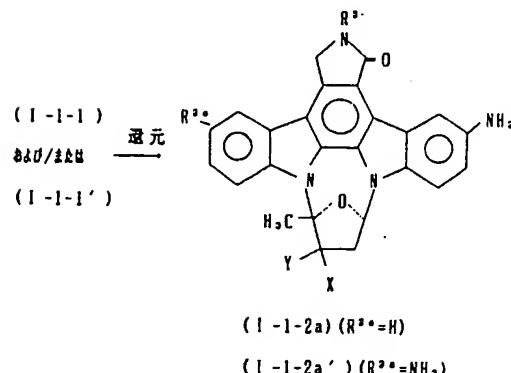
(I-1-2 b)



R⁴CHO(IV)
還元剤

物(I-1-2)

1-2 a : R¹およびR²が水素の化合物(I-1-2 a)および/または(I-1-2 a')



(式中、X、YおよびR³は前記と同義であり、R²は水素またはアミノである)

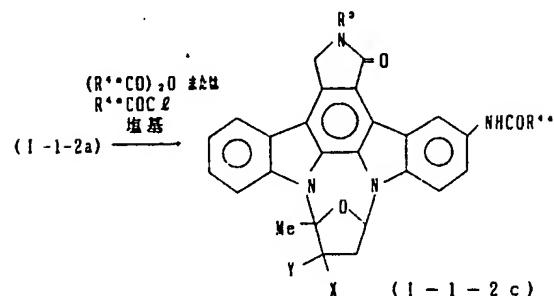
ニトロ体(I-1-1)および/または(I-1-1')を反応に不活性な溶媒中適当な還元法、例えば接触還元法により還元することにより化合物(I-1-2 a)および/または(I-1-

(式中、X、YおよびR³は前記と同義であり、R²は水素または低級アルキルを表す)

アミノ体(I-1-2 a)、アルデヒド体(IV)および適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムを反応に不活性な溶媒中反応させることにより化合物(I-1-2 b)を得る。化合物(I-1-2 a)に対し、通常化合物(IV)は大過剰、還元剤は1~2当量用いる。不活性溶媒としてはTHFと適当な低級アルカノール、例えばメタノールの1対1の混合溶媒等が用いられる。反応は通常室温で行い、0.5~1時間で終了する。

1-2 c : R¹ (またはR²)がアルカノイル

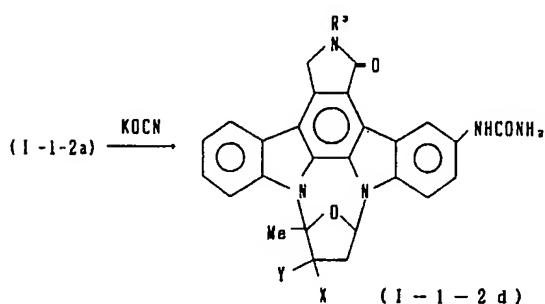
の化合物(I-1-2 c)



(式中、X、Y、R¹およびR²は前記と同義である)

アミノ体(I-1-2a)とアシル化剤[(R¹CO)₂OまたはR¹COCl等]とを塩基存在下で反応させることにより化合物(I-1-2c)を製造する。塩基はピリジン、トリエチルアミン等を包含する。アシル化剤は化合物(I-1-2a)に対し通常5~10当量使用する。反応は通常ピリジンを溶媒とし、室温下、1~6時間で終了する。

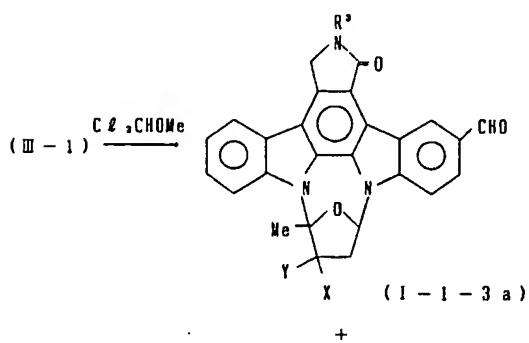
I-2d : R¹(またはR²)がカルバモイルの化合物(I-1-2d)



の存在下反応させることにより化合物(I-1-2e)を得る。塩基はトリエチルアミン等を包含する。化合物(I-1-2a)に対し通常化合物(V)は2~3当量、塩基は1~2当量用いる。不活性溶媒はジクロロメタン、クロロホルム等を包含する。反応は通常室温で行い、1~5時間で終了する。

I-3 : R¹および/またはR²がアルカノイルの化合物(I-1-3)

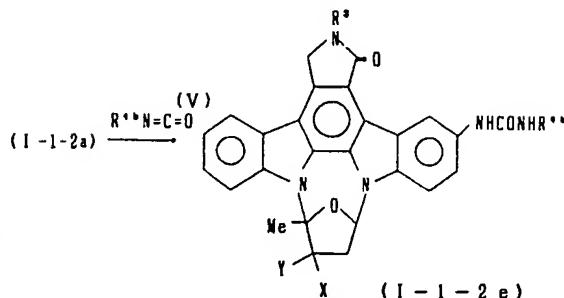
I-3a : アルカノイルがホルミルの化合物(I-1-3a)および/または(I-1-3a')



(式中、X、YおよびR¹は前記と同義である)

アミノ体(I-1-2a)と通常5当量程度のシアン酸カリウムとTHF、酢酸および水(10:1:1)の混合溶媒中反応させることにより化合物(I-1-2d)を得る。反応は通常室温で行い、1時間程度で終了する。

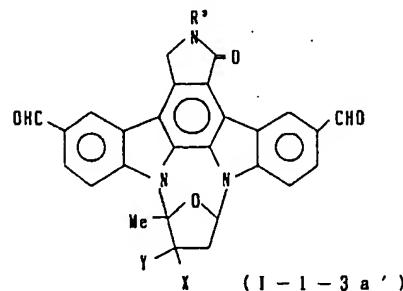
I-2e : R¹(またはR²)がアルキルアミノカルボニルまたはフェニルアミノカルボニルの化合物(I-1-2e)



(式中、X、YおよびR¹は前記と同義であり

R¹は低級アルキルまたはフェニルを表わす)

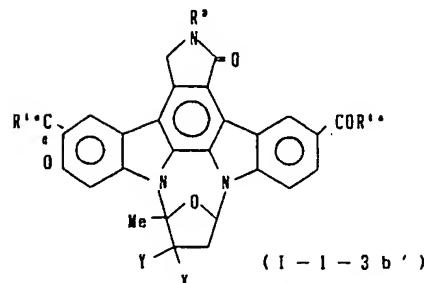
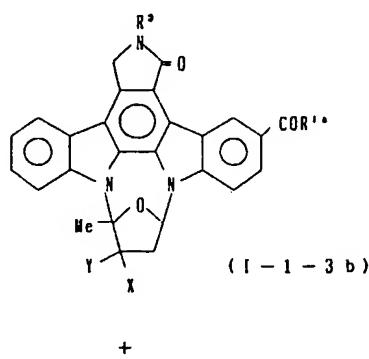
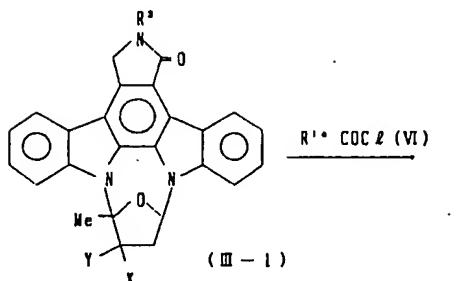
アミノ体(I-1-2a)とイソシアネート類(V)とを反応に不活性な溶媒中必要ならば塩基



(式中、X、YおよびR¹は前記と同義である)

化合物(III-1)とジクロロメチルメチルエーテルとを反応に不活性な溶媒中適当なルイス酸、例えば四塩化チタンの存在下反応させることにより化合物(I-1-3a)および/または(I-1-3a')を得る。化合物(III-1)に対し通常ジクロロメチルメチルエーテルは1~2当量、四塩化チタンは5~7当量使用する。不活性溶媒としては通常ジクロロメタンを使用する。反応は通常室温下で行い1~12時間で終了する。

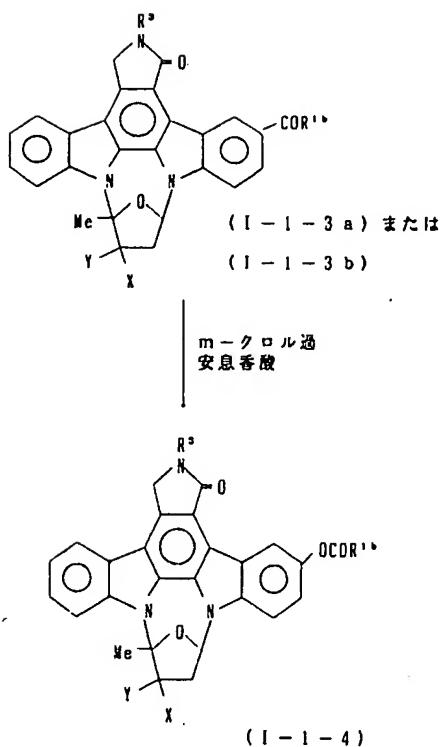
1-3 b : アルカノイルがホルミル以外の化合物 (1-1-3.b) および／または (1-1-3.b')



(式中、X、YおよびR'は前記と同義であり、
R¹⁰は低級アルキルを表わす)

化合物(III-1)と酸クロリド(VI)とを反応に不活性な溶媒中適当なルイス酸、例えば塩化アルミニウムの存在下反応させて化合物(I-1-3b)および/または(I-1-3b')を得る。化合物(III-1)に対し、通常化合物(VI)は1当量、ルイス酸は5当量用いる。不活性溶媒はジクロロメタン、クロロホルム等を包含する。反応は通常室温下で行い、1-4時間で終了する。

1-4: R¹および／またはR³がアルカノイロ
キシの化合物 (1-1-4)

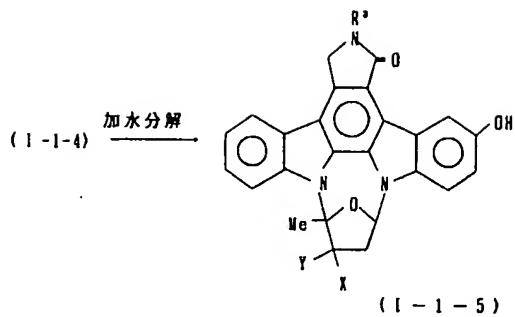


(式中、X、YおよびR'は前記と同様であり、R''は水素または低級アルキルである)

アルカノイル体（I-1-3a）または（I-1-3b）と適当な酸化剤、例えばm-クロル過安息香酸とを反応に不活性な溶媒、通常クロロホルム中反応させて化合物（I-1-4）を得る。酸化剤は化合物（I-1-3a）または（I-1-3b）に対し通常5当量を1時間おきに2度用いる。反応は通常加熱還流下に行い、2~12時間で終了する。

また上記反応式に対応して、2置換アルカノイ
ル体 ($1-1-3\text{a}'$) または ($1-1-3\text{b}'$)
から同様な条件で対応する2置換アルカノイロキ
シ体 ($1-1-4'$) を得る。

1-5 : R'および／またはR²がヒドロキシの
化合物 (I-1-5) .



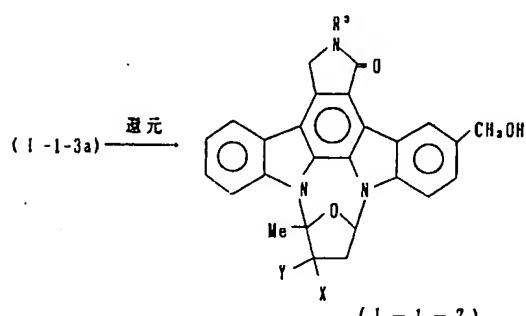
アルカノイロキシ体 (I-1-4) をアルカリ加水分解することにより、化合物 (I-1-5)を得る。反応は化合物 (I-1-4) とナトリウムメチラートまたはナトリウムエチラート等のナトリウム低級アルコキシドとを反応に不活性な溶媒中反応させる。塩基は化合物 (I-1-4) に対し通常 5~7 当量用いる。不活性溶媒はジクロロメタン、THF 等を包含する。反応は 0℃~室温で行い、通常 3~30 分で終了する。

また、2 置換アルカノイロキシ体 (I-1-4') から同様な条件で対応する 2 置換ヒドロキシ体

および塩基は化合物 (I-1-5) に対し、通常 1 当量使用する。不活性溶媒は DMF、THF 等を包含する。反応は通常 0℃~常温で行い、20 分~1 時間で終了する。

また、2 置換ヒドロキシ体 (I-1-5') から同様な条件で対応する 2 置換アルコキシ体 (I-1-6') を得る。

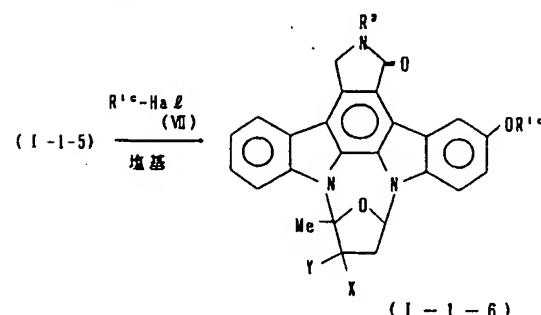
I-7 : R¹および/またはR³がヒドロキシメチルの化合物 (I-1-7)



アルデヒド体 (I-1-3a) と適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムとを反応に不活性

(I-1-5') を得る。

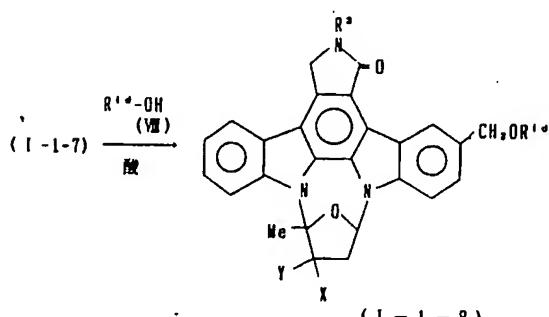
I-6 : R¹および/またはR³がアルコキシの化合物 (I-1-6)



ヒドロキシ体 (I-1-5) と低級アルキルハライド (VII) とを反応に不活性な溶媒中塩基の存在下反応させて化合物 (I-1-6) を得る。低級アルキルハライドは反応性に富むヨウ化物、臭化物が好ましい。塩基は水素化ナトリウム、カリウムチーブトキシド等を包含する。化合物 (VII)

な溶媒中反応させて化合物 (I-1-7) を得る。還元剤は化合物 (I-1-3a) に対し通常 2~3 当量用いる。不活性溶媒としては通常クロロホルム-メタノール (1:1) の混合溶媒を用いる。反応は通常氷冷下で行い、0.5~1 時間で終了する。

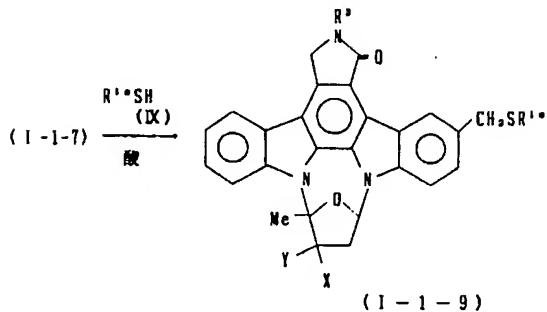
I-8 : R¹および/またはR³がアルコキシメチルの化合物 (I-1-8)



ヒドロキシメチル体 (I-1-7) と低級アルキルアルコール (VIII) とを反応に不活性な溶媒中

適当な酸触媒、例えばカンファースルホン酸触媒の存在下反応させて化合物(I-1-8)を得る。化合物(I-1-7)に対し、通常化合物(VII)は大過剰、酸は1当量用いる。不活性溶媒はクロロホルム等を包含する。反応は通常加熱還流下に行い5~10時間で終了する。

I-9: R'および/またはR³がアルキルチオメチルの化合物(I-1-9)

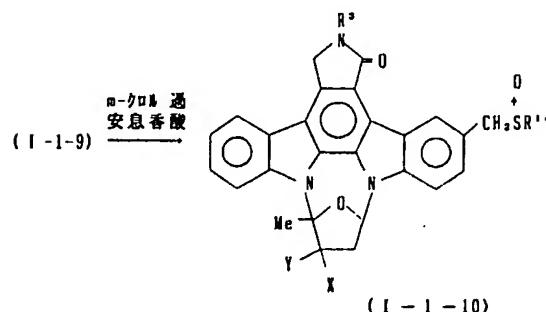


(式中、X、YおよびR³は前記と同義であり、R'3は低級アルキルである)

ヒドロキシメチル体(I-1-7)と低級アルキルチオール(IX)とを反応に不活性な溶媒中適

当な酸触媒、例えばカンファースルホン酸触媒の存在下反応させて化合物(I-1-9)を得る。化合物(I-1-7)に対し、通常化合物(IX)は5~10当量、酸は1当量用いる。不活性溶媒はクロロホルム等を包含する。反応は通常室温下に行い2~3時間で終了する。

I-10: R'および/またはR³がアルキルスルフィニルメチルの化合物(I-1-10)

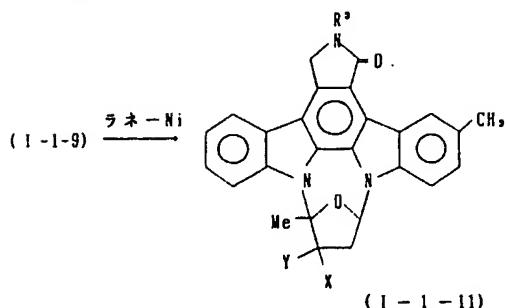


(式中、X、Y、R³およびR'3は前記と同義である)

アルキルチオメチル体(I-1-9)をクロロホルム中1当量のm-クロル通安息香酸で室温攪

拌下1~6時間酸化することにより化合物(I-1-10)を得る。

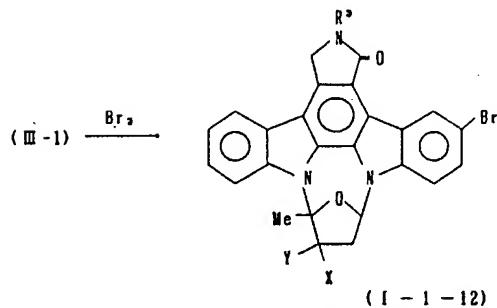
I-11: R'および/またはR³がメチルの化合物(I-1-11)



(式中、X、YおよびR³は前記と同義である)

アルキルチオメチル体(I-1-9)を酢酸エチル中化合物(I-1-9)の重量に対し0.1~0.5倍重量のラネニッケルで5~7時間加熱還流することにより化合物(I-1-11)を得る。

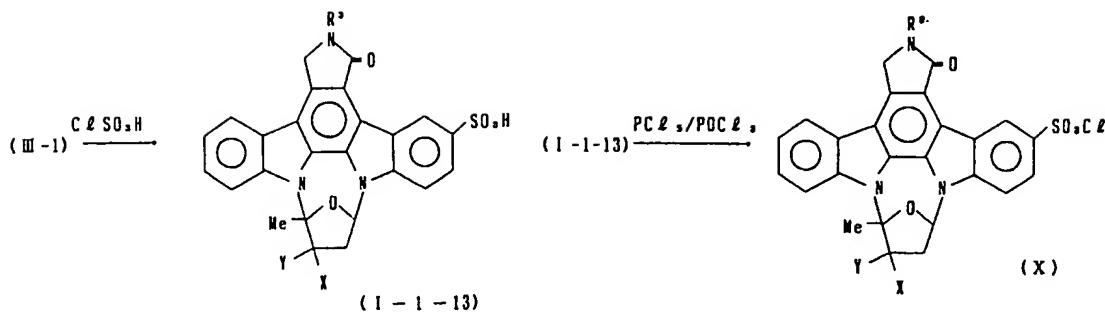
I-12: R'および/またはR³がプロムである化合物(I-1-12)



(式中、X、YおよびR³は前記と同義である)

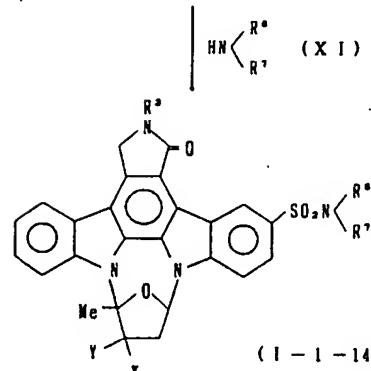
化合物(III-1)と2~2.5当量の臭素とを通常ビリジン中室温攪拌下1日反応させることにより化合物(I-1-12)を得る。

I-13: R'および/またはR³がスルホン酸の化合物(I-1-13)



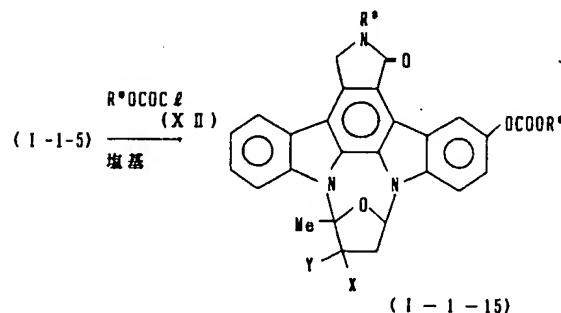
化合物 (III-1) とクロロスルホン酸をモレキュラーシープ 4 Å 存在下反応に不活性な溶媒、例えばクロロホルム中反応させることにより化合物 (I-1-13) を得ることができる。クロロスルホン酸は化合物 (III-1) に対し 2~2.5 当量、モレキュラーシープ 4 Å は化合物 (III-1) と同重量用いられる。反応は -10~10 ℃で行われ、1~6 時間で終了する。

1-1-4 : R' および / または R³ がスルホン酸アミドの化合物 (I-1-14)



スルホン酸体 (I-1-13) と五塩化リンおよびオキシ塩化リントを 1~6 時間加熱通流下反応させてスルホニクロライド体 (X) を得る。化合物 (I-1-13) に対し、五塩化リントは 2 当量、オキシ塩化リントは 1.0 当量用いられる。次いで化合物 (X) とアミン (XI) を塩基存在下、反応に不活性な溶媒、例えば DMF 中反応させることにより化合物 (I-1-14) を得ることができる。塩基としてはビリジン、トリエチルアミン等が含まれ、化合物 (X) に対し 2~3 当量用いられる。化合物 (XI) は化合物 (X) に対し 4~5 当量用いられる。反応は 0 ℃~室温で 1~1.2 時間で終了する。

1-1-5 : R' および / または R³ が $\text{-OCOOR}'$ である化合物 (I-1-15)



ヒドロキシ体 (I-1-5) と酸クロリド (X II) とを適当な塩基例えばトリエチルアミン存在下反応に不活性な溶媒、例えば THF 中反応させることにより化合物 (I-1-15) を得る。

化合物 (I-1-5) に対し化合物 (X II) は 1~2 当量、塩基は 2~2.5 当量用いられる。反応は通常 0 ℃~室温で行われ、0.5~6 時間で終了する。

1-1-6 : R' および / または R³ が $\text{-OCONR}'$ の化合物 (I-1-16)

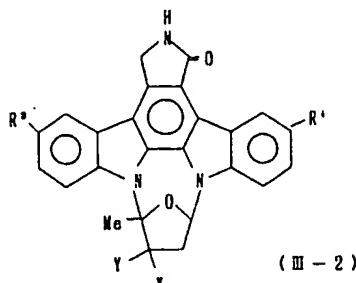
(式中、X、Y、R³、R⁴およびR⁵は前記と同義である)

p-ニトロフェノキシ体 (I-1-15a)

[化合物 (I-1-15) でR⁴がp-ニトロフェニルである化合物]とアミン (X I) とを反応に不活性な溶媒、例えばDMF中反応させることにより化合物 (I-1-16) を得ることができる。化合物 (X I) は化合物 (I-1-15a) に対し1~1.2当量用いられる。反応は通常0℃~室温で行われ0.5~6時間で終了する。

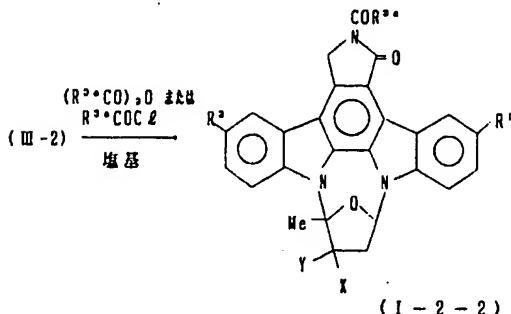
方法2 : R³に官能基を有する化合物 (I-2) の合成

2-1 : R³がアルキルの化合物 (I-2-1)



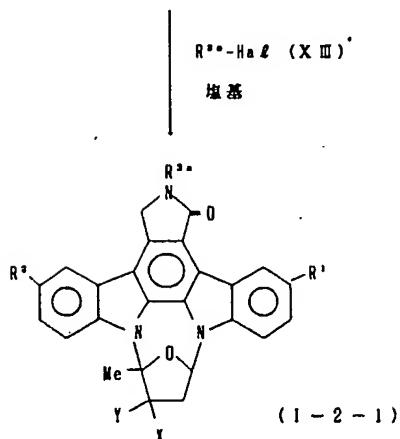
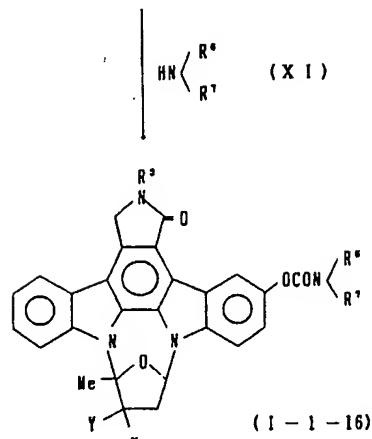
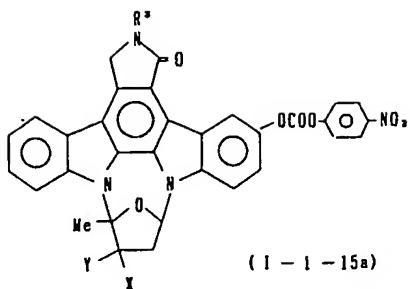
リウム、カリウムt-ブトキシド等を包含する。化合物 (X III) および塩基は化合物 (III-2) に対し、通常1~3当量使用する。不活性溶媒はDMF、THF等を包含する。反応は通常0℃~常温で行い、20分~1時間で終了する。

2-2 : R³がアルカノイルの化合物 (I-2-2)



(式中、X、Y、R¹、R³およびR⁴は前記と同義である)

反応は、(III-2)とアシル化剤 [(R³-CO)₂OまたはR³-COCl等]とより方法1-2cと同様の条件で行うことにより化合物 (I-2-2) を

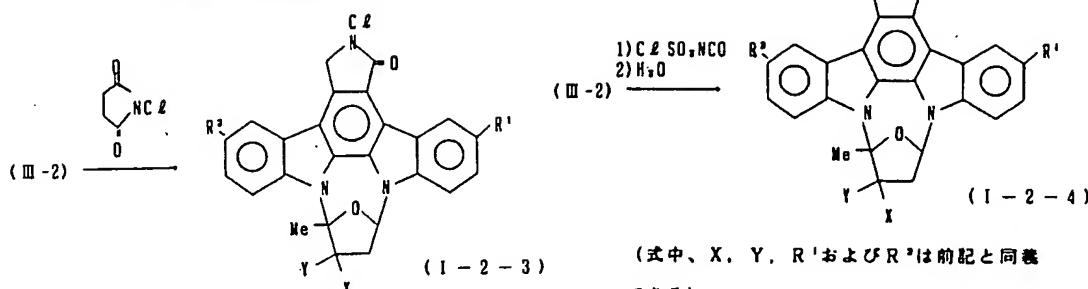


(式中、X、Y、R¹、R³およびH a l e 是前記と同義であり、R³は低級アルキルである)

反応は化合物 (III-2) [化合物 (I) においてR³が水素である化合物および化合物 (II)]と低級アルキルハライド (X III) とを反応に不活性な溶媒中塩基の存在下反応させて化合物 (I-2-1) を得る。化合物 (X III) は反応性に富むヨウ化物、臭化物が好ましい。塩基は水素化ナト

得名。

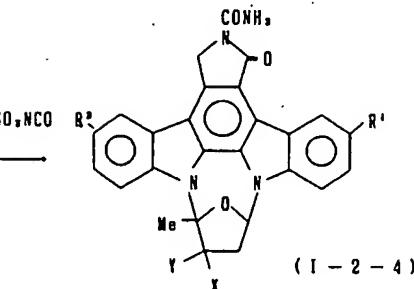
2-3: R³が塩素の化合物 (1-2-3)



(式中、X、Y、R¹およびR²は前記と同義である)

化合物(III-2)と適当なクロル化剤、例えばN-クロロコハク酸イミド(NCS)とを反応に不活性な溶媒中反応させて化合物(I-2-3)を製造する。クロル化剤は化合物(III-2)に対し通常1当量用いる。不活性溶媒はクロロホルム、ジクロロメタン等を包含する。反応は加热蒸流下を行い、通常1~2.4時間で終了する。

2-4: R³がカルバモイルの化合物 (I-2-4)



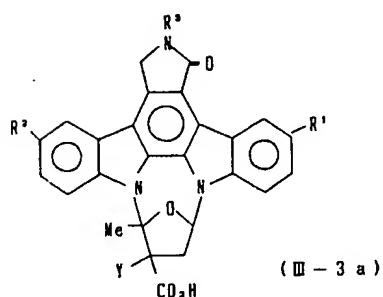
(式中、 X 、 Y 、 R^1 および R^2 は前記と同義である)

化合物(Ⅲ-2)と適当なカルバモイル化試薬例えばクロロスルホニルイソシアネートを不活性な溶媒、例えばTHF中、氷冷下1~3時間攪拌し、ついで水を加え0.5~1時間、70~80℃で加熱攪拌することにより化合物(Ⅰ-2-4)を得ることができる。カルバモイル化試薬は化合物(Ⅲ-2)に対し1~10当量、水は大過剰用いる。

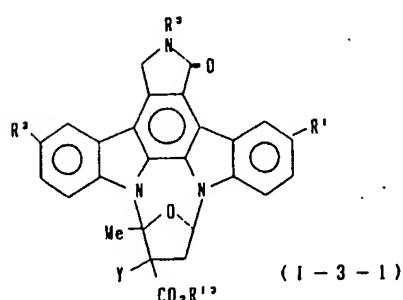
方法 3 : Xを修飾した化合物 (I-3) の合成

3-1 : X がアルコキシカルボニルの化合物 (I)

- 3 - 1)



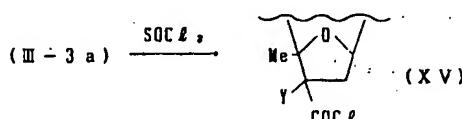
R¹⁻³OH (XIV) /
SOC₂,

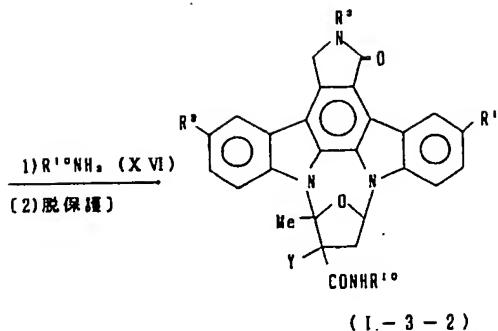


(式中、Y, R¹, R²およびR³は前記と同様
でありR¹³は低級アルキルである)

反応はカルボン酸（Ⅲ-3-a）【化合物（I）において、Xがカルボキシルである化合物】にアルコール（XIV）および過剰の塩化チオニルを加え、加熱還流することにより化合物（I-3-1）を得ることができる。塩化チオニルは、浴媒をかねて用いる化合物（XIV）の10分の1程度（体積比）の量が通常用いられる。反応は80～100℃の範囲内で行われ、1時間～1日ではほぼ終了する。

3-2 : X が -CONHR^{1,2} の化合物 (I-3-2)





(式中、Y, R¹, R², R³およびR¹⁰は前記と同様である)

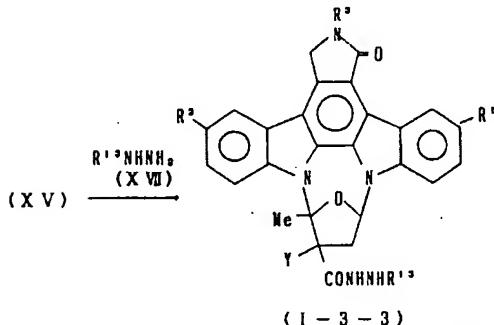
化合物 (III-3-a) を塩化チオニル中加熱還流して酸クロリド (XV) を得る。

化合物 (XV) と α -アミノ酸低級アルキルエステルもしくはベンジルエステル (XVI) とを不活性溶媒中反応させて化合物 (I-3-2) を得る。

化合物 (XVI) は化合物 (XV) に対し通常 10 当量程度用いる。化合物 (XVI) の酸塩、例えば塩酸塩を用いる場合は当モルの 3 級アミン、例えばトリエチルアミンを加える必要がある。不活性溶媒はクロロホルム等を包含する。反応は通常 0

℃～室温攪拌下に行い、1 時間～1 日で終了する。

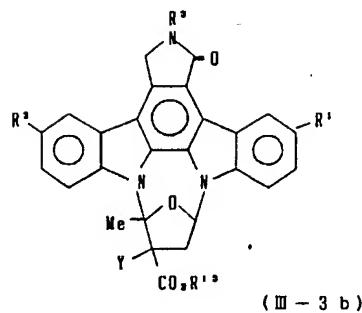
また、化合物 (I-3-2) で、該アミノ酸のカルボキシル基が遊離の化合物 (I-3-2a) を所望の場合はエステル体 (I-3-2b) より常法通り脱保護することにより得られる。例えば化合物 (I-3-2b) が低級アルキルエステルの場合、化合物 (I-3-2b) を含水 THF 中 4～5 当量の水酸化ナトリウまたは水酸化カリウムで室温下 0.5～6 時間加水分解することにより化合物 (I-3-2a) を得る。また、ベンジルエステルの場合、方法 1-2a に記載した接触還元法により同じく化合物 (I-3-2a) を得る。
3-3 : X がアルキルヒドラジノカルボニルの化合物 (I-3-3)



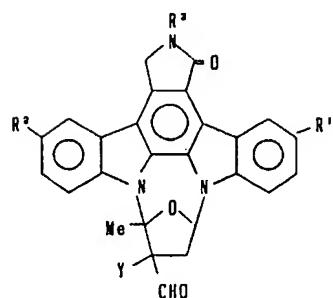
(式中、Y, R¹, R², R³およびR¹⁰は前記と同様である)

反応は方法 3-2 で得られる酸クロリド (XV) とヒドラジン類 (XVII) とより方法 3-2 と同様の条件で行うことにより化合物 (I-3-3) を得る。

3-4 : X がホルミルの化合物 (I-3-4)



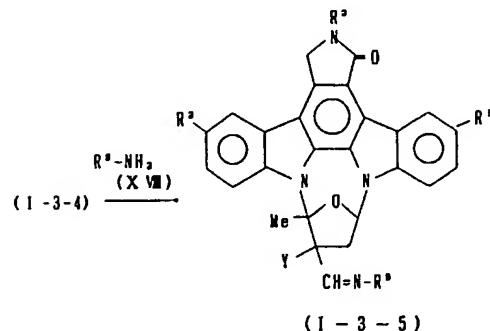
還元



(式中、Y, R¹, R², R³およびR¹¹は前記と同義である)

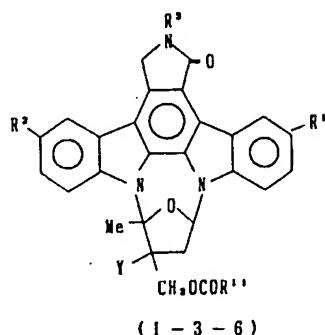
反応はエスチル体(III-3b)【化合物(I-3-1)およびK-252】と適当な還元試薬、例えば水素化リチウムアルミニウムと通常THP中反応させて化合物(I-3-4)を得る。還元試薬は通常1当量使用する。反応は氷冷下で通常1時間で終了する。

3-5: Xが-CH=N-R⁶の化合物(I-3-5)



(式中、Y, R¹, R², R³およびR¹¹は前記と同義である)

アルデヒド体(I-3-4)とアミン類(XVII)

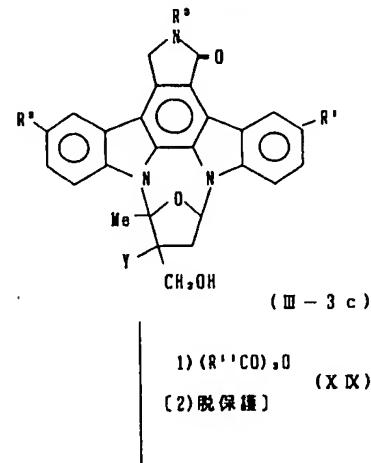


(式中、Y, R¹, R², R³およびR¹¹は前記と同義である)

反応はヒドロキシメチル体(III-3c)【化合物(I)において、Xがヒドロキシメチルである化合物および化合物(IIb)】とα-アミノ酸の酸無水物(XIX)と適当な溶媒中、塩基存在下で反応させることにより化合物(I-3-6)を得る。塩基としてはトリエチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン等が化合物(III-3c)に対し1~2.4当量用いられる。化合物(XIX)は化合物(III-3c)に対し1~1.2当量用いられる。反応溶媒としてTHF、DMF等が用いられ、

とを通常THF-水(10:1)の混合溶媒中反応させて化合物(I-3-5)を得る。化合物(XVII)は通常塩酸塩、臭化水素酸塩または硫酸塩の形で5~10当量用いる。反応は通常室温下で行い1時間~1日で終了する。

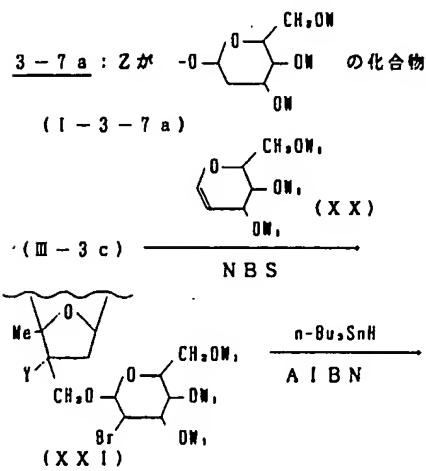
3-6: Xが-CH₂OCOR¹¹の化合物(I-3-6)

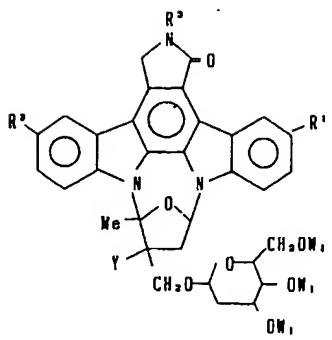
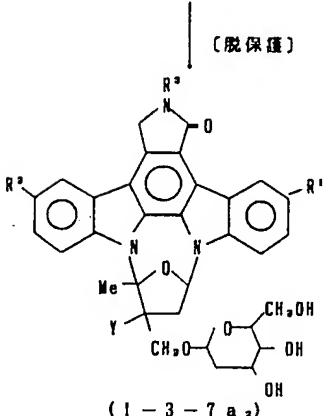


反応は通常室温~100°Cで行われ1~12時間で終了する。

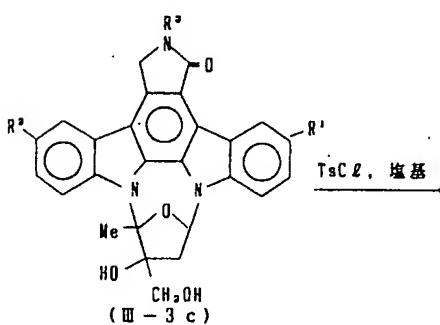
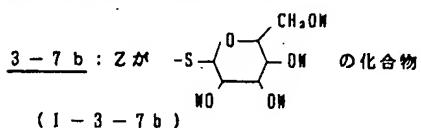
また、化合物(I-3-6)で該アミノ酸のアミノ基が遊離の化合物(I-3-6a)を所望の場合は、常法により脱保護すればよい。例えば保護基がベンジルオキシカルボニルの場合、方法1~2aに記載した接触還元法により化合物(I-3-6a)を得る。

3-7: Xが-CH₂Zの化合物(I-3-7)



(I-3-7 a₁)(I-3-7 a₂)

化合物 (I-3-7 a₂) を所望の場合、化合物 (I-3-7 a₁) の保護基を常法により脱保護すればよい。例えば化合物 (I-3-7 a₁) で W₁ がアセチルの場合、該化合物 (I-3-7 a₁) を含水 THF 中 3~6 当量の水酸化ナトリウムまたはアンモニア水で室温下 1~1.2 時間反応させることにより化合物 (I-3-7 a₂) を得ることができる。また W₁ がベンジルの場合、方法 1~2 a に記載の接触還元法が適用される。

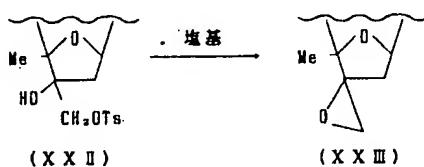


(式中、W₁ は W の定義中水素以外の基を表わし、Y、R¹、R²、R³ および W は前記と同義である。)

反応はまず、ヒドロキシメチル体 (III-3 c) とトリー-O-置換グルカル類 (XX) を反応に不活性な溶媒、例えばクロロホルム中 N-ブロモコハク酸イミド (NBS) 存在下反応させることによりグリコシド体 (XX I) を得る。化合物 (III-3 c) に対し NBS は 1~5 当量、化合物 (XX) は 1~1.5 当量用いられる。反応は通常室温遮光下 6 時間~1 日で終了する。

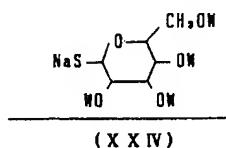
次いで、化合物 (XX I) と水素化トリプチル錫を α 、 α' -アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) 存在下、反応に不活性な溶媒、例えばトルエン中反応させることにより脱プロム体 (I-3-7 a₁) を得る。水素化トリプチル錫および AIBN は化合物 (XX I) に対し 1.5~2 当量用いられる。反応は通常 60~100℃ で 1~1.2 時間で終了する。

また化合物 (I-3-7 a) 中、W が水素の化

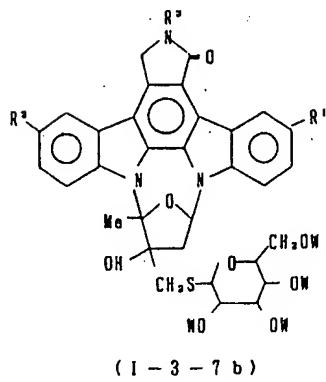


(XX II)

(XX III)



(XX IV)



(I-3-7 b)

(式中、R¹、R²、R³ および W は前記と同義

である)

反応はまず、ヒドロキシメチル体 (III-3c)’ [化合物 (III-3c) 中Yがヒドロキシである化合物] と p-トルエンスルホニルクロリド (TsCl) とを不活性溶媒中塩基の存在下反応させてトシリ体 (XXII) を得る。塩基はトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム等を、不活性溶媒はTHF、ジオキサン、クロロホルム等を包含する。p-トルエンスルホニルクロリドおよび塩基を通常化合物 (III-3c)’ にたいし2~3当量用いる。反応は通常0℃~室温で行い、1時間~1日で終了する。

次いで化合物 (XXII) に水素化ナトリウム1~2当量を作用させることにより、エポキシド (XXIII) を得る。反応は、通常THFまたはジオキサン中、室温で行われ、1~6時間で終了する。

さらに化合物 (XXIII) とチオグロコースナトリウム塩類 (XXIV) とを反応に不活性な溶媒

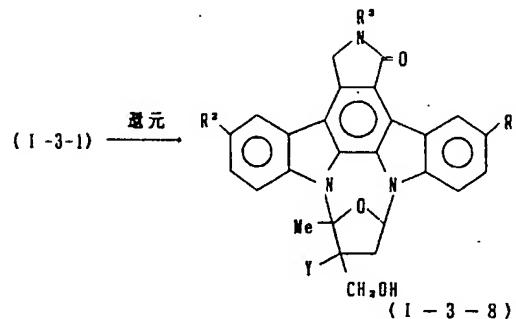
例えばDMF中反応させることにより化合物

(I-3-7b)を得る。

化合物 (XXIV) は化合物 (XXIII) に対して1~1.5当量用いられる。反応は通常室温~50℃で行われ、1~12時間で終了する。

3-8: Zがヒドロキシメチルの化合物 (I-3-8)

Zがヒドロキシメチルの化合物 (I-3-8) は、化合物 (IIb) を出発原料とすることも可能であるが、Zがアルコキシカルボニルの化合物 (I-3-1) を還元することによっても得ることができる。

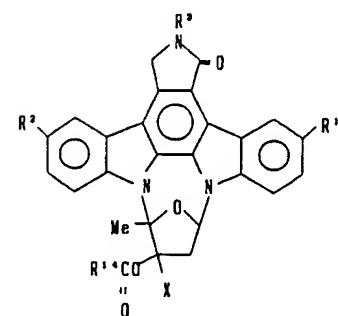
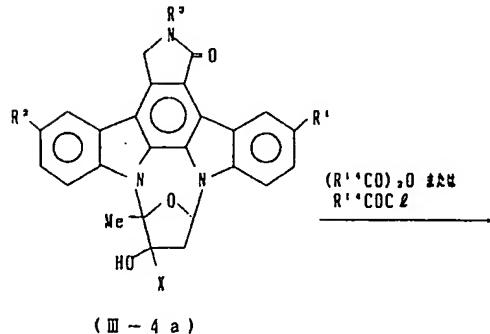


(式中、Y, R¹, R²およびR³は前記と同義である)

反応は化合物 (I-3-1) と適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムを適当な不活性溶媒、例えば含水THF中で反応させることにより化合物 (I-3-8) を得ることができる。還元剤は3~5当量用いられる。反応は、通常氷冷下行われ、1~6時間で終了する。

方法4: Yを修飾した化合物 (I-4) の合成

4-1: Yがアルカノイロキシの化合物 (I-4-1)

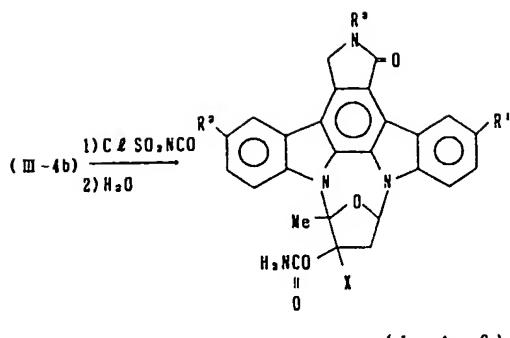


(式中、X, R¹, R²およびR³は前記と同義であり、R¹⁴は低級アルキルである)

反応はヒドロキシ体 (III-4a)、[化合物 (I)においてYがヒドロキシである化合物]とアシル化剤 [(R¹⁴CO)₂O または R¹⁴COCF₃等] とを塩基存在下反応させることによりアシル体 (I-4-1) を得る。塩基はピリジン、トリエチルアミン等を包含する。アシル化剤は化合物 (III-4a) に対し1~2当量用いる。反応は通常ピリジンを溶媒とし室温下で行い1~12時間で終了する。

4-2: Yがカルバモイルオキシの化合物 (I-

4-2)

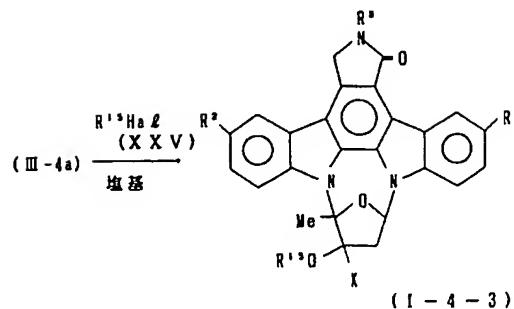


(I-4-2)

(式中、X、R¹、R²およびR³は前記と同様である)

反応は化合物(III-4b)【化合物(III-4a)および化合物(II)】とカルバモイル化試薬、例えばクロロスルホニルイソシアネートとから方法2-4と同様の条件で行うことにより化合物(I-4-2)を得る。

4-3 : Yがアルコキシの化合物(I-4-3)



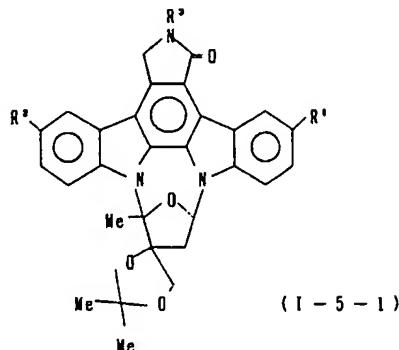
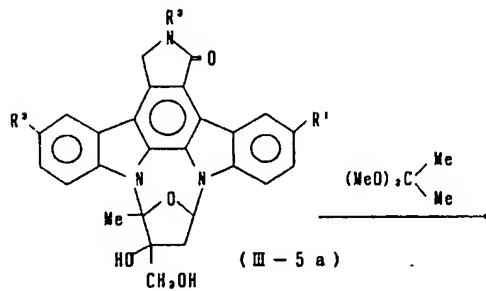
(式中、X、R¹、R²、R³およびHaL)

は前記と同様でありR¹³は低級アルキルである)

化合物(III-4a)と低級アルキルハライド(XXV)とを反応に不活性な溶媒中水素化ナトリウムまたはカリウムヒーブトキシドのような塩基の存在下反応させてアルキル体(I-4-3)を得る。化合物(XXV)は反応性に富むヨウ化合物または臭化物が好ましい。化合物(XXV)および塩基は化合物(III-4a)に対し1当量用いる。不活性溶媒はDMF、THF等を包含する。反応は通常0℃～室温で行い、20分～1時間で終了する。

方法5: -Y-X-の化合物(I-5)の合成

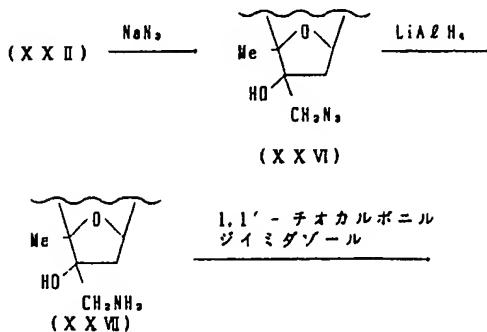
5-1 : -Y-X-が-O-C(CH₃)₃-O-CH₂-の化合物(I-5-1)



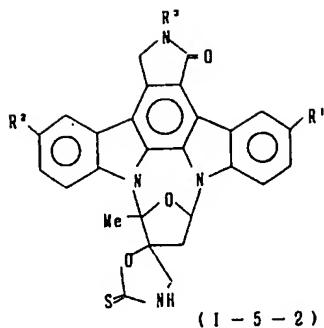
(式中、R¹、R²およびR³は前記と同様である)

反応は化合物(III-5a)【化合物(I)において、XがヒドロキシメチルおよびYがヒドロキシである化合物および化合物(IIb)】と通常5当量の2,2-ジメトキシプロパンをクロロホルム中適当な酸触媒、例えばカンファースルホン酸【化合物(III-5a)の0.1～0.5当量】の存在下加熱還流下1～12時間反応させて化合物(I-5-1)を得る。

5-2 : -Y-X-が-OCH(NH₂)-の化合物(I-5-2)



1,1'-チオカルボニル
ジイミグゾール



(式中、R¹、R²およびR³は前記と同義である)

反応はまず、方法3-7bで得られるトリル体(XXII)と通常1~2当量のアジ化ナトリウムとを不活性溶媒中反応させてアゾド体(XXVI)を得る。不活性溶媒はDMF、ジメチルスルホキシド、THF等を用いる。反応は通常室温で行い、1時間~1日で終了する。

次いで化合物(XXVI)と2~6当量の水素化リチウムアルミニウムとを不活性溶媒中反応させてアミノ体(XXVII)を得る。不活性溶媒はTHF、ジオキサン等を包含する。反応は通常0℃~室温

反応は通常室温下で行い1~12時間で終了する。

以上、方法1~5を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物(I)を得ることができる。

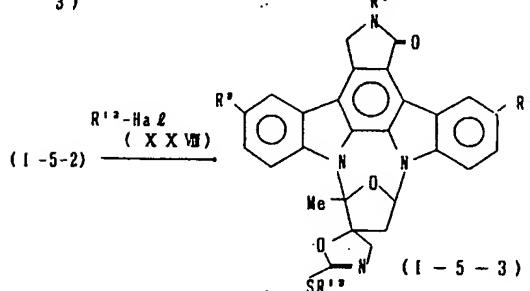
上記各工程終了後の生成物の単離、精製は通常の有機合成で用いられる方法、例えば抽出、結晶化、クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。

化合物(I)およびその薬理的に許容される塩はC-キナーゼ阻害活性、抗ヒスタミン遊離抑制活性、血小板凝集抑制活性、抗炎症活性等を有し、抗アレルギー剤、抗血栓剤、抗炎症剤等の活性成分として有用であると期待される。かかる医薬製剤は通常有効量の化合物(I)もしくはその薬理的に許容される塩および少なくとも1種薬理的に許容される医薬担体を含有してなる。医薬製剤の投与量は投与方法、治療期間、年令、体重等によって異なるが、経口または非経口(例えば注射、塗布、吸入等)で人に対し1日あたり0.5~10mg/kgが適当である。製剤形態は錠剤、丸薬、粉

で行い1~6時間以内で終了する。

さらに化合物(XXVI)と1~2当量の1,1'-チオカルボニルジイミダゾールとを通常DMF中氷冷下1~2時間反応させて化合物(I-5-2)を得る。

5-3 : -Y-X- が -O-C=H-CH₃-の化合物 (I-5-3)



(式中、R¹、R²、R³、R¹¹およびHaℓは前記と同義である)

方法5-2で得られる化合物(I-5-2)と低級アルキルハライド(XXVIII)とを通常DMF中反応させて化合物(I-5-3)を得る。化合物(XXVIII)は反応性に富むヨウ化物が好ましい。

末剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射等を包含する。製剤化に際しては常用の医薬担体例えば乳糖、デキストロース、蔗糖、ソルビトール、マニトール、グルコース、シクロデキストリン、タルク、殿粉、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、植物油、白色ワセリン、注射用蒸留水等が適宜選択して常法に用いられる。本製剤は組成物中化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を0.01~8.5重量%含む。

さらに、化合物(I)は、ヒト子宮頸癌細胞ヘテラ(Hela)細胞、ヒト乳癌細胞MCF7、ヒト結腸腺細胞COLO320DM、ヒト肺分化型扁平上皮癌細胞PC-10等に対して顕著な細胞生育阻害活性を示し、従って化合物(I)を有効成分とする抗腫瘍剤が提供される。

化合物(I)を抗腫瘍剤として用いる場合には、

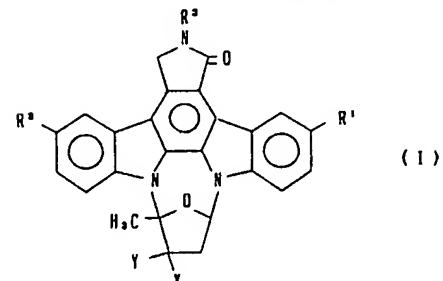
各々の化合物を、0.01～2.0mg/kgの投与量で、生理食塩水、ブドウ糖、ラクトース、マンニット注射液に溶解して注射剤として通常静脈内に投与する。また日本薬局方に基づいて凍結乾燥してもよいし、塩化ナトリウムを加えた粉末注射剤としてもよい。さらに医薬品の用途を満たした塩類のような、よく知られた医学的に許容されている希釈剤、補助剤および／または担体を含んでてもよい。注射剤として使用する場合には溶解度を高めるための助剤を併用するのが好ましい場合がある。投与量は年齢や症状により適宜増減できる。投与スケジュールも症状や投与量によって変えることができるが、たとえば1日1回（単回投与または連日投与）、週1～3回あるいは3週間に1回などの間歇投与がある。また同様の投与量、投与方法で経口投与、直腸投与も可能である。経口投与に際しては適当な補助剤と共に、錠剤、粉剤、粒剤、シロップ剤、坐剤等として投与できる。

実施例

次に上記製法によって得られる化合物(I)の

代表例を第1表に、その中間体を第2表に示す。またこれらの化合物(I)の製造例を実施例に、その中間体の製造例を参考例に、代表的化合物(I)の薬理活性を実験例に、代表的化合物(I)の製剤例を参考例に示す。

第 1 表

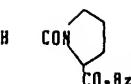
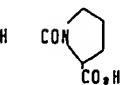


化合物 実施例

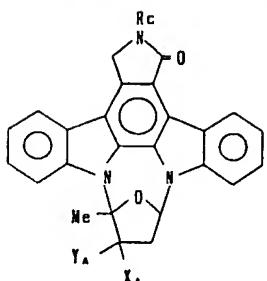
No.	No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	塩
1	1	NH ₂	H	Ac	CO ₂ Me	OAc	
2	1	NH ₂	NH ₂	Ac	CO ₂ Me	OAc	
3	2	NH ₂	H	H	CO ₂ Me	OH	HCl
4	3	NH ₂	NH ₂	H	CO ₂ Me	OH	
5	4	NMe ₂	H	H	CO ₂ Me	OH	HCl

化合物 実施例

No.	No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	塩
6	5	NBt ₂	H	H	CO ₂ Me	OH	HCl
7	6	NHAc	H	Ac	CO ₂ Me	OAc	
8	7	NHAc	H	H	CO ₂ Me	OH	
9	8	NHCOn-Pr	H	Ac	CO ₂ Me	OAc	
10	9	NHCOn-Pr	H	H	CO ₂ Me	OH	
11	10	NHCOn-Bu	H	Ac	CO ₂ Me	OAc	
12	11	NHCOn-Bu	H	H	CO ₂ Me	OH	
13	12	NHCONHMe	H	H	CO ₂ Me	OH	
14	13	NHCONH ^t Bt	H	H	CO ₂ Me	OH	
15	14	NHCONHPh	H	H	CO ₂ Me	OH	
16	15	NHCONH ₂	H	H	CO ₂ Me	OH	
17	16	COMe	H	Ac	CO ₂ Me	OAc	
18	16	COMe	COMe	Ac	CO ₂ Me	OAc	
19	17	CHO	H	Ac	CO ₂ Me	OAc	
20	17	CHO	CHO	Ac	CO ₂ Me	OAc	
21	18	COMe	H	H	CO ₂ Me	OH	
22	19	CHO	H	H	CO ₂ Me	OH	
23	20	CHO	CHO	H	CO ₂ Me	OH	
24	21	OH	H	H	CO ₂ Me	OH	
25	22	OH	OH	H	CO ₂ Me	OH	
26	23	OMe	H	H	CO ₂ Me	OH	
27	24	OEt ₂	H	H	CO ₂ Me	OH	
28	25	O <i>n</i> -Pr	H	H	CO ₂ Me	OH	
29	26	O <i>i</i> -Pr	H	H	CO ₂ Me	OH	
30	27	O <i>n</i> -Bu	H	H	CO ₂ Me	OH	
31	28	CH ₃ OH	H	Ac	CO ₂ Me	OAc	
32	29	CH ₃ S <i>t</i> Bt	H	Ac	CO ₂ Me	OAc	
33	30	Me	H	Ac	CO ₂ Me	OAc	
34	31	CH ₃ S <i>t</i> Bt	H	H	CO ₂ Me	OH	
35	32	Me	H	H	CO ₂ Me	OH	
36	33	CH ₃ S(O) <i>t</i> Bt	H	H	CO ₂ Me	OH	
37	34	Br	H	H	CO ₂ Me	OH	
38	35	H	H	H	CONHNHMe	OAc	
39	36	H	H	H	CONHCH ₂ CO ₂ Me	OAc	

化合物 No	実施例 No	R ¹	R ²	R ³	X	Y	塩	化合物 No	実施例 No	R ¹	R ²	R ³	X	Y	塩
40	37	H	H	H		OAc		53	50	NO ₂	H	H	CO ₂ Me	OH	
41	38	H	H	H		OAc	NH ₂	54	51	H	H	CONH ₂	CO ₂ Me	OCONH ₂	
42	39	H	H	H	CONHCH ₂ CO ₂ H	OH	NH ₃	55	52	H	H	H	CH ₂ OCOCH ₂ NH ₂	OH	HC ₂
43	40	H	H	H	CHO	OH		56	53	H	H	H	CH ₂ OCOCH ₂ NH ₂	OH	HC ₂
44	41	H	H	H	CH=NOH	OH		57	54	H	H	H	CH ₂ O ⁺ CH ₂ OH	OH	
45	42	H	H	H	CH=NNHCONH ₂	OH		58	55	H	H	H	CH ₂ O ⁺ CH ₂ OH	OH	
46	43	H	H	H	CH=NNHC_{NH} ₂	OH		59	56	H	H	H	CH ₂ S_{CH} ₂	OH	
47	44	H	H	H	CH=NNH_N_H	OH		60	57	SO ₃ H	H	H	CO ₂ Me	OH	
48	45	H	H	Me	CO ₂ Me	OMe		61	58	SO ₃ H	NMe	H	CO ₂ Me	OH	
49	46	H	H	C ₂	CO ₂ Me	OH		62	59	OCOO_C	NO ₂	H	CO ₂ Me	OH	
50	47	H	H	H	-CH ₂ NHC(SMe)=S-	-O-		63	60	*	H	H	CO ₂ Me	OH	
51	48	H	H	H	-CH ₂ N=C(SMe)-O-			64	61	CH ₂ OEt	H	Ac	CO ₂ Me	OAc	
52	49	H	H	H	-CH ₂ -O-C(CH ₃) ₂ -O-			65	62	CH ₂ OEt	H	H	CO ₂ Me	OH	
								66	63	CH ₂ OEt	H	H	CH ₂ OH	OH	
													* OCOC_{CH}CONH_{i-Pr}		

第2表 中間体



化合物 No	参考例 No	X _a	Y _a	R _c
a	1	CO ₂ Bt	OH	H
b	2	CO ₂ Me	OMe	H
c	3	CO ₂ H	OAc	H
d	4	COC ₂	OAc	H
e	5	CH ₂ OH	OH	H
f	6	CH ₂ OTs	OH	H
g	7	CH ₂ N ₂	OH	H
h	8	CH ₂ NH ₂	OH	H
i	9	CO ₂ Me	OAc	Ac
j	10	—CH ₂ O—		H

実施例 1

参考例 9 で得られる化合物 i (III-1; X=CO₂Me, Y=OAc, R³=Ac) 5.51 g (1.0 mmol) をスルホラン 100 mL およびクロロホルム 50 mL に溶解し、ニトロニウムテトラフルオロボレート 2.8 g (1.05 mmol) を加え、80℃にて2時間加熱した。クロロホルムを減圧下留去後、水 200 mL を加え析出物を吸引ろ取し、水、メタノールで洗浄して、N,O-ジアセチルニトロ体 (I-1-1; X=CO₂Me, Y=OAc, R³=Ac) と N,O-ジアセチルジニトロ体 (I-1-1'; X=CO₂Me, Y=OAc, R³=Ac) との混合物を得た。

上記混合物を DMP 250 mL に溶解し、10% バラジウム/炭素 2 g を加え水素気流下室温で搅拌した。2時間後、反応溶液をセライトを通しろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム) にて精製後クロロホルム-エーテル混合溶媒 (以下の実施例において再結晶における2種もしくはそれ以上の溶媒を用いるときは混合溶媒を

意味する)で再結晶し化合物1、1.74g(30%)をmp.>300℃の黄色針状品として得た。また、化合物2、0.59g(10%)をmp.>300℃の黄色粉末として得た。

化合物1: NMR(CDCl₃) δ: 1.79(s, 3H), 2.12(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.28(s, 3H), 2.83(s, 3H), 3.98(dd, 1H, J=7, 14Hz), 4.03(s, 3H), 5.36(s, 2H), 6.83-7.10(m, 2H), 7.23-7.66(m, 3H), 7.93(dd, 1H, J=2, 8Hz), 8.60(dd, 1H, J=2, 8Hz), 8.54(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e): 567(M+1)

化合物2: NMR(CDCl₃) δ: 1.74(s, 3H), 2.08(dd, 1H, J=5, 8Hz), 2.15(s, 3H), 2.71(s, 3H), 3.83(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.93(s, 3H), 5.00(br, s, 4H), 5.32(s, 2H), 6.80-7.20(m, 3H), 7.28(br, s, 1H), 7.67(d, 1H, J=8Hz), 7.70(d, 1H, J=8Hz), 8.33(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e): 582(M+1)

実施例2

化合物1、700mg(1.22mmol)をジクロロメ

4.96(br, s, 2H), 6.48-7.16(m, 3H), 7.24(d, 1H, J=2Hz), 7.64(d, 1H, J=2Hz), 7.72(d, 1H, J=2Hz), 8.62(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e): 498(M+1)

実施例4

化合物3、155mg(0.3mmol)をメタノール3mLおよびTHF3mLの混合溶媒に溶解し、35%ホルムアルデヒド水溶液を1mL加え、ついでシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.3mmol)を加え室温下1時間攪拌した。10%塩酸水を加えpH1とした後、飽和食塩水溶液で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%メタノール/クロロホルム)で精製し、クロロホルム-エーテル-メタノールで再結晶して、化合物5、50mg(31%)をmp.>300℃の黒褐色粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ: 2.03(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.16(s, 3H), 3.20-3.50(1H), 3.40(6H), 3.93(s, 3H), 5.01(d, 1H, J=17), 5.07(d, 1H, J=17Hz), 7.22(dd,

タン3.5mLに溶解し、28%ナトリウムメチラート/メタノール溶媒1.2mL(6.1mmol)を加え、5分後3N塩酸水溶液を加えた。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/DMF 80:10:10)にて精製後、クロロホルム-エーテルで再結晶を行ない、化合物3、507mg(80%)をmp.>300℃の黄色針状品として得た。

NMR(DMSO-d) δ: 2.09(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.18(s, 3H), 3.44(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.96(s, 3H), 5.09(s, 2H), 6.48(s, 1H), 7.24(dd, 1H, J=5, 7Hz), 7.18-7.71(m, 3H), 7.74-8.24(m, 3H), 8.77(s, 1H), 9.30(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e): 483(M+1)

実施例3

実施例2と同様の方法で、化合物2、150mg(0.26mmol)より、化合物4、53mg(41%)をmp.>300℃の黒褐色粉末として得た。

NMR(DMSO-d) δ: 1.93(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.10(s, 3H), 3.36(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.94(s, 3H),

1H, J=5.7Hz), 7.36-7.53(m, 2H), 7.90-8.15(m, 4H), 8.75(s, 1H), 9.44(s, 1H)

MS(m/e): 510(M+)

実施例5

実施例4と同様の方法で、化合物3、140mg(0.37mmol)およびアセトアルデヒド0.17mLより、化合物6、38mg(24%)をmp.>300℃の黒褐色粉末として得た。

NMR(DMSO-d) δ: 1.10(t, 6H, J=7Hz), 2.10(dd, 1H, J=4, 3, 13, 3Hz), 2.15(s, 3H), 3.50-3.90(m, 4H), 3.93(s, 3H), 5.02-5.08(m, 2H), 6.42(s, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.39(t, 1H, J=7Hz), 7.52(t, 1H, J=7Hz), 7.90-8.22(m, 4H), 8.75(br, s, 1H), 9.40(br, s, 1H)

MS(m/e): 539

実施例6

化合物1、1.8g(3.1mmol)をビリジン50mLに溶解し、無水酢酸3mL(31mmol)を加え、室温下3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にクロロホルムを加え5%塩酸水溶液、飽和食

塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0.5%メタノール／クロロホルム）にて精製し、メタノール-DMPより再結晶を行ない、化合物7、1.7g（9.0%）をmp.>300℃の褐色粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.70(s, 3H), 2.0-2.36(1H), 2.10(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.64(s, 3H), 3.76-4.04(1H), 3.96(s, 3H), 5.43(s, 2H), 7.29(dd, 1H, J=6.8Hz), 7.53(d, 1H, J=8Hz), 7.63(d, 1H, J=8Hz), 7.90-8.20(m, 4H), 9.14(s, 1H), 10.12(s, 1H)

MS(m/e) : 567(M⁺-Ac+1)

実施例7

実施例2と同様の方法（溶媒はDMPを用いた）で化合物7、0.7g（1.15mmol）より、化合物8、0.43g（71.3%）をmp.>300℃（ビリジン-クロロホルム-エーテルで再結晶）の褐色針状品を得た。

NMR(DMSO-d₆+CD₃OD) δ : 2.13(dd, 1H, J=6.14Hz), 2.18(s, 3H), 2.23(s, 3H), 3.52(dd, 1H, J=

をmp.>300℃（ビリジン-クロロホルム-エーテルで再結晶）の褐色針状品を得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.16(s, 3H), 2.03(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.17(s, 3H), 2.40(q, 2H, J=8Hz), 3.16-3.56(1H), 3.96(s, 3H), 5.08(s, 2H), 6.40(br, s, 1H), 7.08-7.26(m, 1H), 7.30-7.68(m, 2H), 7.80-8.24(m, 4H), 8.66(s, 1H), 9.20(s, 1H), 10.04(s, 1H)

MS(m/e) : 539(M+1)

実施例10

実施例6と同様の方法で、化合物1、1.70mg（0.3mmol）および無水n-酪酸240mg（1.5mmol）より、化合物11、1.35mg（71%）をmp.113～115℃（クロロホルム-エーテルで再結晶）の褐色針状品として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.10(t, 3H, J=8Hz), 1.80(s, 3H), 1.72-2.04(m, 2H), 2.10(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.24(s, 3H), 2.46(t, 2H, J=8Hz), 2.76(s, 3H), 3.97(dd, 1H, J=7.14Hz), 4.02(s, 3H), 5.36(s, 3H), 6.99(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.36-7.76(m, 4H), 7.92-

7.14Hz), 4.02(s, 3H), 5.09(s, 2H), 7.12(dd, 1H, J=6.7Hz), 7.36-8.20(m, 6H), 9.20(s, 1H)

MS(m/e) : 524(M⁺)

実施例8

実施例6と同様の方法で、化合物1、1.00mg（0.17mmol）および、無水プロピオン酸115mg（0.88mmol）より、化合物9、5.0mg（47.3%）をmp.243～245℃（クロロホルム-エーテルで再結晶）の赤褐色プリズム品として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.36(t, 3H, J=8Hz), 1.80(s, 3H), 2.09(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.22(s, 3H), 2.51(q, 2H, J=8Hz), 2.70(s, 3H), 3.94(dd, 1H, J=7.14Hz), 4.00(s, 3H), 5.31(s, 2H), 6.95(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.36-7.72(m, 3H), 7.97(dd, 1H, J=2.8Hz), 8.05(dd, 1H, J=2.8Hz), 8.22(dd, 1H, J=2.8Hz), 8.84(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e) : 566(M⁺-COEt+1)

実施例9

実施例2と同様の方法で、化合物9、1.50mg（0.24mmol）より化合物10、8.5mg（65.5%）

8.36(m, 3H), 8.92(s, 1H).

MS(m/e) : 637(M+1)

実施例11

実施例2と同様の方法で、化合物11、9.5mg（0.15mmol）より化合物12、5.0mg（60.6%）をmp.294～296℃（クロロホルム再結晶）の褐色粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 0.98(t, 3H, J=8Hz), 1.48-1.84(m, 2H), 2.02(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.16(s, 3H), 2.36(t, 2H, J=8Hz), 3.63(dd, 1H, J=7.14Hz), 3.96(s, 3H), 5.06(s, 2H), 3.38(br, s, 1H), 7.16(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.18-7.62(m, 2H), 7.80-8.20(m, 4H), 8.64(s, 1H), 9.20(s, 1H), 10.04(s, 1H)

MS(m/e) : 553(M+1)

実施例12

化合物1、1.70mg（0.3mmol）をクロロホルム1.0mlに溶解し、トリエチルアミン0.084ml（0.6mmol）を加え、ついでイソシアニ酸メチル0.88ml（1.5mmol）を加え室温下1時間攪拌した。メタノール2mlを加え、溶媒を減圧下留

去し、残渣をメタノールでトリチュレートして化合物(I-1-2e; X=CO₂Me, Y=OAc, R³=Ac, R^{4b}=Me) 150 mg (80.2%) を mp. > 300 ℃の淡黄色粉末として得た。

MS(m/e) : 593 (M⁺-NHMe)

実施例2と同様の方法で、上記化合物1、10 mg (0.17 mmol) より化合物13、8.9 mg (93.7%) を mp. > 300 ℃(メタノールより再結晶) の淡黄色粉末として得た。

NMR (CDCl₃, +DMSO-d₆) δ : 2.21(s, 3H), 2.28 (dd, 1H, J=5.14Hz), 2.83(s, 3H), 4.05(s, 3H), 4.96(br, s, 2H), 6.93(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.28-7.64 (m, 3H), 7.84-8.04(m, 3H), 8.84(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e) : 509 (M⁺-NHMe)

実施例1-3

実施例1-2と同様の方法で、化合物1、170 mg (0.3 mmol) より、化合物(I-1-2e; X=CO₂Me, Y=OAc, R³=Ac, R^{4b}=Et) 139 mg (73%) を淡黄色粉末として得た。

MS(m/e) : 593 (M⁺-NHBt)

1H, J=5.14Hz), 3.20-3.52(m, 1H), 4.04(s, 3H), 4.67(d, 1H, J=18Hz), 4.90(d, 1H, J=18Hz), 6.80-8.04(m, 11H), 8.75(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e) : 508 (M⁺-NH₂Ph)

実施例1-5

化合物1、170 mg (0.3 mmol) をTHF 10 mL および酢酸 1 mL の混合溶媒に溶解し、シアン酸カリウム 120 mg (1.5 mmol) 水溶液 1 mL を加え、室温下1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し水でトリチュレートを行ない化合物(I-1-2d; X=CO₂Me, Y=OAc, R³=Ac) 178 mg (97.3%) を mp. > 300 ℃の黄色粉末として得た。

MS(m/e) : 593 (M⁺-NH₂)

実施例2と同様の方法で、上記化合物80 mg (0.13 mmol) より化合物16、3.4 mg (5.0%) を mp. > 300 ℃の淡黄色粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.11(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.17 (s, 3H), 3.20-3.63(1H), 3.97(s, 3H), 5.79(br, s, 2H), 6.40(s, 1H), 6.97-7.23(m, 1H), 7.30-7.70 (m, 2H), 7.76-8.10(m, 4H), 8.70(s, 1H), 8.79(s,

実施例2と同様の方法で、上記化合物100 mg (0.16 mmol) より化合物14、6.1 mg (6.9%) を mp. > 300 ℃(アセトン-水より再結晶) の淡緑色粉末として得た。

NMR (CDCl₃, +CD₃OD) δ : 1.16(t, 3H, J=7.5Hz), 2.08(s, 3H), 2.31(dd, 1H, J=5.14Hz), 3.04-3.28 (3H), 4.01(s, 3H), 4.15(d, 1H, J=17Hz), 4.67(d, 1H, J=17Hz), 6.80(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.16-7.96 (m, 6H), 8.44(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e) : (M⁺-NH₂Bt)

実施例1-4

実施例1-2と同様の方法で、化合物1、170 mg (0.3 mmol) より、化合物(I-1-2e; X=CO₂Me, Y=OAc, R³=Ac, R^{4b}=Ph) 172 mg (83.6%) を mp. > 300 ℃の黄色粉末として得た。

MS(m/e) : 593 (M⁺-NHPH)

実施例2と同様の方法で、上記化合物140 mg (0.2 mmol) より化合物15、71 mg (59%) を mp. > 300 ℃の淡緑色粉末として得た。

NMR (CDCl₃, +CD₃OD) δ : 2.16(s, 3H), 2.27(dd,

1H), 9.20(s, 1H), 9.30(s, 1H)

MS(m/e) : 508 (M⁺-NH₂)

実施例1-6

化合物i (III-1; X=CO₂Me, Y=OAc, R³=Ac) 110 mg (0.2 mmol) をジクロロメタン 10 mL に溶解し、氷冷下塩化アルミニウム 133 mg (1 mmol)、アセチルクロライド 0.015 mL (0.2 mmol) を加え、同温度にて2時間攪拌した。水 10 mL を加え有機層を抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、クロロホルム-メタノールより再結晶を行ない化合物17、60 mg (50.8%) を mp. > 300 ℃の無色プリズム晶として得た。また、化合物18、5 mg (4%) を mp. > 300 ℃の黄色プリズム晶として得た。

化合物17: NMR(CDCl₃) δ : 1.76(s, 3H), 1.09(dd, 1H, 5.14Hz), 2.28(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.69(s, 3H), 3.93(dd, 1H, J=7.14Hz), 4.01(s, 3H), 5.20(s, 3H), 6.89(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.28-7.72(m,

3H), 7.88-8.24(m, 3H), 9.68(s, 1H)

MS(m/e) : 594(M+1)

化合物 18 : NMR(CDCl₃) δ : 1.82(s, 3H),

2.21(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.34(s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.80(s, 3H), 2.82(s, 3H), 4.06(dd, 1H, J=7.14Hz), 4.07(s, 3H), 5.40(s, 2H), 7.03(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.56(d, 1H, J=8Hz), 8.01(d, 1H, J=8Hz), 8.24(d, 1H, J=8Hz), 8.25(d, 1H, J=8Hz), 8.60(s, 1H), 9.84(s, 1H, J=2Hz)

MS(m/e) : 636(M+1)

実施例 17

化合物 i (III-1; X=CO₂Me, Y=OAc, R³=Ac) 330 mg (0.6 mmol) をジクロロメタン 30 mL に溶解し、氷冷下四塩化チタン 0.46 mL (4.2 mmol)、ジクロロメチルメチルエーテル 0.11 mL (1.2 mmol) を加え、室温下 3 時間攪拌した。水 1.0 mL を加え有機層を抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、クロ

ロホルム-メタノールで再結晶を行ない化合物 19, 130 mg (37%) を mp. > 300 °C の無色ブリズム品として得た。また、化合物 20, 130 mg (35.7%) を mp. > 300 °C の褐色粉末として得た。

化合物 19 : NMR(DMSO-d₆) δ : 1.72(s, 3H),

2.04-2.36(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.68(s, 3H), 3.80-4.08(m, 1H), 4.00(s, 3H), 5.43(s, 2H), 7.20-8.40(m, 7H), 9.60(s, 1H), 10.16(s, 1H),

MS(m/e) : 580(M+1)

化合物 20 : NMR(DMSO-d₆) δ : 1.72(s, 3H),

2.09-2.16(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.56(s, 3H), 3.80-4.08(m, 1H), 4.00(s, 3H), 5.08-5.44(m, 2H), 7.28-7.48(m, 1H), 7.88-8.32(m, 4H), 8.56(s, 1H), 9.40(s, 1H), 10.04(s, 1H), 10.25(s, 1H)

MS(m/e) : 608(M+1)

実施例 18

実施例 2 と同様の方法で、化合物 17, 50 mg (0.086 mmol) より、化合物 21, 30 mg (70%) を mp. > 300 °C の無色針状晶として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.08(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.15(s, 3H), 2.70(s, 3H), 3.43(dd, 1H, J=7.14Hz), 3.93(s, 3H), 5.01(d, 1H, J=18Hz), 5.07(d, 1H, J=18Hz), 6.39(s, 1H), 7.21(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.38(t, 1H, J=7Hz), 7.51(t, 1H, J=7Hz), 7.95(d, 1H, J=8Hz), 8.01(d, 1H, J=8Hz), 8.08(d, 1H, J=8Hz), 8.10(d, 1H, J=7Hz), 8.69(s, 1H), 9.92(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e) : 509(M⁺)

実施例 19

実施例 2 と同様の方法で、化合物 19, 50 mg (0.086 mmol) より化合物 22, 20 mg (46.8%) を mp. > 300 °C の無色粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.00-2.08(m, 1H), 2.16(s, 3H), 3.12-3.60(m, 1H), 3.96(s, 3H), 5.08(br, s, 2H), 7.08-7.68(m, 3H), 7.84-8.28(m, 4H), 9.80(s, 1H), 10.16(s, 1H)

MS(m/e) : 495(M⁺)

実施例 20

実施例 2 と同様の方法で、化合物 20, 121 mg (0.2 mmol) より化合物 23, 51 mg (49%) を

mp. > 300 °C の黄色粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.06(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.20(s, 3H), 3.50(dd, 1H, J=7.14Hz), 3.96(s, 3H), 5.14(br, s, 2H), 6.56(s, 1H), 7.31(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.92-8.24(m, 4H), 8.67(s, 1H), 8.84(br, s, 1H), 9.77(s, 1H), 10.13(s, 1H), 10.21(s, 1H)

MS(m/e) : 523(M⁺)

実施例 21

化合物 17, 20 mg (0.033 mmol) をクロロホルムに溶解し、m-クロロ過安息香酸 2.5 mg (0.15 mmol) を 1 時間おきに 2 度加え、3 時間加熱還流した。飽和重ソウ水溶液、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、クロロホルム-エーテルで再結晶を行ない、化合物 (I-1-4; X=CO₂Me, Y=OAc, R³=Ac, R^{1b}=Me) 1.0 mg (48.0%) を mp. > 300 °C の褐色粉末として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.79(s, 3H), 2.09(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.26(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.70(s, 3H),

3.94(dd, 1H, J=7.14Hz), 4.00(s, 3H), 5.34(s, 2H),
6.98(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.20-7.70(m, 3H),
7.92-8.20(m, 3H), 8.90(d, 1H, J=2Hz)
MS(m/e) : 610(M+1)

実施例2と同様の方法で、上記化合物1.0g
(1.6mmol)より化合物24、0.3(38.8%)を
mp. >300℃(クロロホルムより再結晶)の赤
褐色ブリズム晶として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.97(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.12
(s, 3H), 3.35(dd, 1H, J=7.14Hz), 3.92(s, 3H),
5.01(s, 2H), 6.32(s, 1H), 6.88-7.16(m, 2H),
7.28-7.64(m, 2H), 7.72(d, 1H, J=8Hz), 7.80-8.20
(m, 2H), 8.60(s, 1H), 8.71(d, 1H, J=2Hz), 9.10
(s, 1H)

MS(m/e) : 481(M+1)

実施例2-2

実施例2-1と同様の方法で化合物20、1.82mg
(0.3mmol)より化合物(I-1-4'; X=CO₂Me,
Y=OAc, R¹=Ac, R^{1'}=H)8.0mg(4.2%)を褐色
粉末として得た。

飽和塩化アンモニウム溶液を加え、クロロホルム
抽出し、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)
にて精製し、ジクロロメターン-メタノールより再
結晶を行ない、化合物26、4.5mg(45.3%)をmp.
293-294℃の褐色針状晶として得た。

NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 2.05(dd, 1H, J=5.14Hz),
2.16(s, 3H), 3.00-3.50(1H), 3.92(s, 3H), 3.96
(s, 3H), 5.03(br, s, 2H), 6.96-8.12(m, 6H), 8.54
(br, s, 1H), 8.92(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e) : 498(M+1)

実施例2-4

実施例2-3と同様の方法で、化合物24、9.6mg
(0.2mmol)およびヨウ化エチルより化合物27、
7.5mg(73.5%)をmp. 283-286℃(クロロホルム
により再結晶)の黄色針状晶として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.45(t, 3H, J=7Hz), 2.03(dd,
1H, J=5.14Hz), 2.18(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.20(q,

NMR(CDCl₃) δ : 1.84(s, 3H), 1.96-2.40(m, 1H),
2.28(s, 3H), 2.76(s, 3H), 3.84-4.12(m, 1H),
4.02(s, 3H), 5.36(s, 2H), 6.72-7.08(m, 1H),
7.24-7.64(m, 3H), 7.76-8.08(m, 2H), 8.48(s, 2H),
9.01(d, 1H, J=2Hz)

実施例2と同様の方法で、上記化合物8.0mg
(0.13mmol)より化合物25 1.0mg(1.5%)を
mp. >300℃の黄色粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.97(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.10
(s, 3H), 3.00-3.50(1H), 3.92(s, 3H), 4.94(s, 2H),
6.23(s, 1H), 6.80-7.12(m, 3H), 7.35(d, 1H, J=2Hz),
7.65(d, 1H, J=8Hz), 7.76(d, 1H, J=8Hz), 8.46(s, 1H),
8.67(d, 1H, J=2Hz), 9.03(s, 1H), 9.20(s, 1H)

MS(m/e) : 500(M+1)

実施例2-3

DMF 1mLに5.0%水素化ナトリウム3.8.4
mg(0.8mmol)を懸濁させ、氷冷下化合物24、
9.6mg(0.2mmol)のDMF溶液2mLを加える。
20分後同温度にてヨウ化メチル0.013mL
(0.2mmol)を加え1時間攪拌した。反応終了後、

2H, J=7Hz), 5.07(s, 2H), 6.36(s, 1H), 7.07-7.28
(m, 2H), 7.32-7.68(m, 2H), 7.80-8.20(m, 3H),
8.64(s, 1H), 8.91(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e) : 512(M+1)

実施例2-5

実施例2-3と同様の方法で、化合物24、9.6mg
(0.2mmol)および1-ヨードプロパンより化合物
28、6.0mg(57.1%)をmp. 228-230℃
(クロロホルムにより再結晶)の褐色針状晶とし
て得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.07(t, 3H, J=8Hz), 1.72-2.24
(m, 3H), 2.16(s, 3H), 2.90-3.40(1H), 3.94(s, 3H),
4.08(t, 2H, J=7Hz), 5.04(br, s, 2H), 6.34(s, 1H),
7.00-7.24(m, 2H), 7.32-7.60(m, 2H), 7.76-8.16
(m, 3H), 8.60(s, 1H), 8.87(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e) : 526(M+1)

実施例2-6

実施例2-3と同様の方法で、化合物24、9.6mg
(0.2mmol)および2-ヨードプロパンより化合物
29、4.0mg(38%)をmp. 213-214.5

℃ (クロロホルムにより再結晶) の黄褐色プリズム晶を得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.35(d, 6H, J=7Hz), 1.99(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.14(s, 3H), 3.00-3.52(1H), 3.92(s, 3H), 4.48-4.80(m, 1H), 5.02(br, s, 2H), 6.32(br, s, 1H), 7.00-7.24(m, 2H), 7.32-9.64(m, 2H), 7.72-8.20(m, 3H), 8.60(br, s, 1H), 8.87(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e) : 526 (M⁺)

実施例 27

実施例 23 と同様の方法で、化合物24、9.6 mg (0.2 mmol) および 1-ヨードブタンより化合物30、3.5 mg (32.5%) を mp. 166-168℃ (クロロホルムにより再結晶) の黄褐色プリズム晶として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 0.99(t, 3H, J=7Hz), 1.32-2.24(m, 5H), 2.16(s, 3H), 3.16-3.52(1H), 3.93(s, 3H), 4.12(t, 2H, J=8Hz), 5.03(br, s, 2H), 6.33(s, 1H), 7.04-7.28(m, 2H), 7.28-7.68(m, 2H), 7.70-8.20(m, 3H), 8.60(s, 1H), 8.89(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e) : 540 (M⁺)

実施例 28

化合物19、2.51 g (4.3 mmol) をメタノール 20 mL およびクロロホルム 100 mL の混合溶媒に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 488 mg (12.4 mmol) を加え、同温度にて 30 分攪拌した。3 N 塩酸水溶液を加え pH 2 とし、有機層を抽出し、飽和重ソウ水溶液、飽和食塩水溶液で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をエーテルでトリチュレートし、化合物31、1.8 g (72%) を mp. 270-277℃ の淡黄色粉末として得た。

NMR(CDCl₃+CD₃OD) δ : 1.80(s, 3H), 2.11(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.26(s, 3H), 2.64(s, 3H), 3.93(dd, 1H, J=7, 14Hz), 4.03(s, 3H), 4.86(s, 2H), 5.22(s, 2H), 6.99(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.40-7.72(m, 4H), 7.80-8.08(m, 2H), 9.04(s, 1H)

MS(m/e) : 581 (M⁺)

実施例 29

化合物31、500 mg (0.86 mmol) をクロロホル

M 30 mL に溶解し、エタンチオール 0.64 mL (8.6 mmol) およびカンファースルホン酸 199 mg (0.86 mmol) を加え室温下 2 時間攪拌した。反応液を飽和重ソウ水溶液、飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル-トルエン) に付し、化合物32、34.0 mg (6.3%) を mp. 181-184℃ の無色プリズム晶として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.28(t, 3H, J=8Hz), 1.76(s, 3H), 2.11(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.26(s, 3H), 2.53(q, 2H, J=8Hz), 2.80(s, 3H), 3.97(dd, 1H, J=7, 14Hz), 4.00(s, 2H), 4.01(s, 3H), 5.36(s, 2H), 7.02(dd, 1H, J=5, 7Hz), 7.14-7.80(m, 4H), 7.92-8.20(m, 2H), 9.13(s, 1H)

MS(m/e) : 626 (M⁺)

実施例 30

化合物32、125 mg (0.2 mmol) を酢酸エチルに溶解しラネーニッケル 200 mg を加え、7 時間加熱還流した。反応溶液をセライトを通しろ過し、

溶媒を減圧下留去し、化合物33、116 mg (100%) を淡黄色粉末として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.75(s, 3H), 2.04(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.20(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.61(s, 3H), 3.86(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.99(s, 3H), 5.08(s, 2H), 6.91(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.16-7.64(m, 4H), 7.80-8.04(m, 2H), 8.80(s, 1H)

MS(m/e) : 566 (M⁺)

実施例 31

実施例 2 と同様の方法で、化合物32、8.0 mg (0.12 mmol) より化合物34、5.0 mg (77%) を mp. > 300℃ の無色プリズム晶として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.30(t, 3H, J=8Hz), 2.12(s, 3H), 2.54(q, 2H, J=8Hz), 2.97(dd, 1H, J=5, 14Hz), 3.63(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.80(s, 2H), 4.08(s, 3H), 4.37(d, 1H, J=18Hz), 4.59(d, 1H, J=18Hz), 5.28(s, 1H), 5.56(s, 1H), 6.79(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.12-7.70(m, 4H), 7.80-8.12(m, 2H), 8.60(s, 1H)

MS(m/e) : 540 (M⁺⁻¹)

実施例 32

実施例 2 と同様の方法で、化合物33、100mg (0.17mmol) より、化合物35、70mg (8.2%) をmp. >300℃の淡黄色粉末として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 2.12(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.95(dd, 1H, J=5.14Hz), 3.48(dd, 1H, J=7.14Hz), 4.04(s, 3H), 4.24(d, 1H, J=18Hz), 2.48(d, 1H, J=18Hz), 5.42(s, 1H), 5.75(s, 1H), 6.78(dd, 1H, J=5.7Hz), 6.94-7.20(m, 2H), 7.28-7.62(m, 2H), 7.81(dd, 1H, J=2.8Hz), 8.00(d, 1H, J=8Hz), 8.40(s, 1H)

MS(m/e) : 481(M⁺)

実施例 3 3

化合物34、90mg (0.166mmol) をクロロホルム5mLに溶解し、m-クロロ過安息香酸2.9mg (0.024mmol) を加え、遮光下室温で2時間攪拌した。反応溶液を飽和重ソウ水溶液、飽和食塩水溶液で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2%メタノール/クロロホルム) にて精製し、化合物36、60mg (6.5%) をmp. >300℃の

淡黄色粉末として得た。

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.25(t, 3H, J=7Hz), 2.03(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.15(s, 3H), 2.64-2.86(m, 2H), 3.36-3.41(m, 1H), 3.92(s, 3H), 4.11(d, 1H, J=13Hz), 4.28(d, 1H, J=13Hz), 4.97(d, 1H, J=18Hz), 5.03(d, 1H, J=18Hz), 7.13(dd, 1H, J=5.7Hz), 7.36(t, 1H, J=7Hz), 7.44(dd, 1H, J=1.8Hz), 7.48(d, t, 1H, J=1.8Hz), 7.90(d, 1H, J=8Hz), 7.94(d, 1H, J=8Hz), 8.62(s, 1H), 9.15(s, 1H)

MS(m/e) : 480(M⁺-S(O)Et)

実施例 3 4

K252、93mg (0.2mmol) をピリジン3mLに溶解し、氷冷下臭素0.024mL (0.48mmol) を加え一晩攪拌した。反応終了後、反応溶液にTHFを加え、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後溶液を減圧下留去した。残渣をTHFおよびメタノールにより再結晶を行ない、化合物37、70mg (8.4%) をmp. 251~252℃の黄褐色粉末として得た。

NMR($\text{CDCl}_3-\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.96-2.30(m, 1H), 2.20(s, 3H), 3.12-3.60(m, 1H), 4.00(s, 3H), 5.04(s, 2H), 6.36(s, 1H), 7.04-7.24(m, 1H), 7.36-8.22(m, 6H), 8.64(br, s, 1H), 9.48(br, s, 1H)

MS(m/e) : 547(M⁺)

実施例 3 5

参考例4で得られる化合物d300mg (0.6mmol) をTHF90mLおよび水10mLの混合溶液に溶解し、メチルヒドラジン0.32mL (6mmol) を加え室温下1日攪拌した。反応溶液を飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1%メタノール/クロロホルム) にて精製し、化合物38、126mg (4.0%) を黄褐色粉末として得た。

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.92-2.36(1H), 2.03(s, 3H), 2.23(s, 3H), 3.08-3.60(1H), 3.12(s, 3H), 5.00(s, 3H), 6.92-7.16(m, 1H), 7.20-7.60(m, 4H), 7.72-8.28(m, 3H), 9.24(d, 1H, J=8Hz)

MS(m/e) : 524(M⁺)

実施例 3 6

参考例4で得られる化合物d300mg (0.6mmol) およびグリシンメチルエステル塩酸塩75.3mg (6mmol) をTHF90mLおよび水10mLの混合溶液に溶解し、トリエチルアミン0.84mLを加え室温下1日攪拌した。反応溶液を飽和食塩水溶液で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1%メタノール/クロロホルム) にて精製し、化合物39、87mg (2.6%) を黄褐色粉末として得た。

NMR(CDCl_3) δ : 1.72(s, 3H), 1.92-2.50(1H), 2.40(s, 3H), 3.68-4.52(m, 3H), 3.82(s, 3H), 5.02(br, s, 2H), 6.96-8.20(m, 8H), 9.31(d, 1H, J=8Hz)

MS(m/e) : 566(M⁺)

実施例 3 7

実施例3.6と同様の方法で、参考例4で得られる化合物d500mg (0.97mmol) およびL-アーピロリンベンジルエステル塩酸塩2.27g (9.7mmol)

より、化合物40、195 mg (29%) をmp. 202-205℃の無色粉末として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.52 (s, 3H), 1.80-2.50 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 3.08-3.52 (m, 2H), 3.84-4.30 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.14 (d, 1H, J=13Hz), 5.31 (d, 1H, J=13Hz), 6.98 (dd, 1H, J=5, 14Hz), 7.16-7.60 (m, 5H), 7.70-7.96 (m, 2H), 9.32 (d, 1H, J=8Hz)

MS (m/e) : 683 (M⁺)

実施例3 8

化合物40、132 mg (0.2 mmol) をDMP 5 mLに溶解し、10%パラジウム/炭素 50 mgを加え、水素気流下40℃で3.5時間搅拌した。反応溶液をセライトを通しろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 90:10:0.5）にて精製し、化合物41、80 mg (67%) をmp. >300℃の淡黄色粉末として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.66 (s, 3H), 1.88-2.36 (m, 5H), 2.49 (s, 3H), 3.20-3.60 (m, 2H), 3.95 (dd, 1H, J=7, 14

Hz), 4.12-4.50 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 7.00-7.70 (m, 5H), 7.86 (dd, 1H, J=2, 8Hz), 8.00-8.24 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 9.23 (d, 1H, J=8Hz)

MS (m/e) : 593 (M+1)

実施例3 9

化合物39、87 mg (0.15 mmol) をTHF 5 mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液 0.24 mL (0.68 mmol) を加え室温下2時間搅拌した。

3N塩酸水溶液を加えpH 2となし、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水：90/10/5）にて精製し、化合物42、27 mg (35%) をmp. >300℃の無色粉末として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.98-2.36 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.08-3.50 (1H), 3.88-4.04 (m, 2H), 5.03 (br, s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.90-8.24 (m, 6H), 8.52-8.80 (m, 2H), 9.26 (d, 1H, J=8Hz)

MS (m/e) : 511 (M+1)

実施例4 0

K252、4.67 g (10 mmol) をTHF 400 mLに溶解し、-20℃にて水素化リチウムアルミニウム 0.38 g (10 mmol) のTHF溶液 50 mLを加え、同温度にて1時間搅拌した。3N塩酸水溶液を加えpH 2とし、セライトを通しろ過後、ろ液を飽和食塩水溶液で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し、化合物43、1.56 g (35.7%) をmp. >300℃の淡黄色粉末として得た。

NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 2.04-2.48 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.08-3.76 (1H), 4.90 (br, s, 2H), 6.91 (dd, 1H, J=5, 7Hz), 7.08-7.60 (m, 5H), 7.76-8.08 (m, 2H), 9.19 (d, 1H, J=8Hz), 10.10 (s, 1H)

MS (m/e) : 437 (M⁺)

実施例4 1

化合物43、100 mg (0.23 mmol) をTHF 5 mLおよび水 0.5 mLに溶解し、ヒドロキシリアルミン塩酸塩 79 mg (1.1 mmol) を加え1日搅拌した。

溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1%メタノール/クロロホルム）にて精製し、化合物44、85 mg (82%) をmp. 245-256℃の淡黄色粉末として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.98-2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.16-3.70 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.84-7.08 (m, 1H), 7.16-8.20 (m, 8H), 8.58 (s, 1H), 9.26 (d, 1H, J=8Hz)

MS (m/e) : 452 (M⁺)

実施例4 2

実施例4 1と同様の方法で、化合物43、100 mg (0.23 mmol) およびセミカルバジド塩酸塩 128 mg (1.1 mmol) より、化合物45、75 mg (66%) をmp. >300℃の黄褐色粉末として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.90-2.36 (1H), 2.08 (s, 3H), 3.00-3.60 (1H), 5.00 (s, 2H), 6.96-8.20 (m, 8H), 8.56 (br, s, 1H), 9.22 (d, 1H, J=8Hz)

MS (m/e) : 495 (M+1)

実施例4 3

実施例4 1と同様の方法で、化合物43、87 mg (0.2 mmol) およびアミノケアニジン硫酸塩 264

特開昭63-295588 (30)

mg (1.0 mmol) より、化合物46、60 mg (6.0%) をmp. > 300 ℃の淡黄色粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.96-2.30(m, 1H), 2.15(s, 3H), 3.04-3.64(m, 1H), 5.02(br, s, 1H), 6.44(s, 1H), 7.00-8.20(m, 8H), 8.60(s, 1H), 9.22(d, 1H, J=8Hz)

MS(m/e) : 494 (M+1)

実施例44

実施例41と同様の方法で、化合物43、87 mg (0.2 mmol) および2-ヒドロジノ-2-イミダゾリン臭化水素酸塩181 mg (1.0 mmol) より、化合物47、55 mg (5.3%) をmp. > 300 ℃の淡黄色粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.68-2.30(m, 1H), 2.08(s, 3H), 3.00-3.70(1H), 5.00(s, 2H), 5.96(s, 1H),

7.00-8.12(m, 8H), 8.56(s, 1H), 9.21(d, 1H, J=8Hz)

MS(m/e) : 520 (M+1)

実施例45

実施例23と同様の方法でK252、184 mg (0.4 mmol) およびヨウ化メチルより、化合物48、38 mg (2.0%) をmp. 300-302 ℃の無色

プリズム晶として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.23(dd, 1H, J=6, 13Hz), 2.20(s, 3H), 3.12(s, 3H), 3.28-3.48(m, 1H), 3.37(s, 3H), 4.04(s, 3H), 5.00(s, 2H), 7.03(dd, 1H, J=6, 8Hz), 7.28-7.64(m, 5H), 7.88-8.08(m, 2H), 9.46(br, d, 1H, J=8Hz)

MS(m/e) : 495 (M⁺)

実施例46

K252、467 mg (1 mmol) をクロロホルム20 mLに溶解し、N-クロロコハク酸イミド133 mg (1 mmol) およびAIBN 164 mg (1 mmol) を加え、3時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、化合物49、229 mg (46%) をmp. 125-129 ℃の淡黄色粉末として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.20(s, 3H), 2.68(dd, 1H, J=5, 14Hz), 3.43(dd, 1H, J=7, 14Hz), 4.12(s, 3H), 4.88(d, 1H, J=15Hz), 5.04(d, 1H, J=15Hz), 6.87(dd, 1H, J=5, 7Hz), 7.24-7.64(m, 5H), 7.84-8.00

(m, 2H), 9.00(d, 1H, J=8Hz)

MS(m/e) : 501 (M⁺)

実施例47

参考例8で得られる化合物h 120 mg (0.27 mmol) をDMP 5 mLに溶解し、氷冷下チオカルボニルジイミダゾール98 mg (0.55 mmol) を加え同温度にて1時間攪拌した。反応溶液にTHF 3.0 mLを加え飽和食塩水溶液で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、化合物50、120 mg (9.3%) をmp. > 300 ℃の淡黄色粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.10-2.64(m, 1H), 2.32(s, 3H), 3.00-3.52(m, 1H), 4.05(d, 1H, J=11Hz), 4.38(d, 1H, J=11Hz), 5.02(s, 2H), 6.96-8.16(m, 7H), 8.60(s, 1H), 9.21(d, 1H, J=8Hz)

MS(m/e) : 481 (M+1)

実施例48

化合物50、88 mg (0.18 mmol) をDMP 2 mLに溶解し、ヨウ化メチル0.1 mLを加え室温下2.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、化合物51、14 mg (15.7%) をmp. 223-225 ℃の黄色粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.08-2.44(m, 1H), 2.24(s, 3H), 2.30(s, 3H), 3.20(dd, 1H, J=7, 14Hz), 4.06(d, 1H, J=14Hz), 4.57(d, 1H, J=14Hz), 5.02(s, 2H), 7.12-8.20(m, 7H), 8.63(s, 1H), 9.24(d, 1H, J=8Hz)

MS(m/e) : 494 (M⁺)

実施例49

参考例5で得られる化合物e 87 mg (0.2 mmol) をクロロホルム5 mLに溶解し、2,2-ジメチシプロパン1.04 mg (1 mmol) およびカンファースルホン酸10 mgを加え、2時間加熱還流した。反応溶液を飽和重ソウ水溶液、飽和食塩水溶液で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノール/クロロホルム)にて精製し、化合物52、68 mg (71.5%) をmp. 278-280 ℃の黄褐色粉末として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.14(s, 3H), 1.40(s, 3H),

2.24(s, 3H), 2.41(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.82(dd, 1H, J=5, 14Hz), 4.05(d, 1H, J=10Hz), 4.49(d, 1H, J=10Hz), 4.96(s, 2H), 6.68(dd, 1H, J=5, 7Hz), 7.24-8.20(m, 7H), 9.40-9.60(m, 1H)

MS(m/e) : 479(M⁺)

実施例 5 0

K 252、467 mg (1 mmol) をアセトニトリル 1.0 ml に溶解し、ついでテトラフルオロホウ酸ニトロニウム 1.33 mg (1 mmol) を加え 3 時間室温攪拌した。溶液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5% DMP/クロロホルム) にて精製後、化合物 53、5.0 mg (10%) を mp. > 300°C の黄色粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.12(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.16(s, 3H), 3.45(dd, 1H, J=7, 4, 14Hz), 3.94(s, 3H), 4.99(d, 1H, 18Hz), 5.06(d, 1H, 18Hz), 6.44(s, 1H), 7.26(dd, 1H, J=5, 7, 4Hz), 7.39(t, 1H, J=8Hz), 7.53(t, 1H, 7Hz), 7.96(d, 1H, 8Hz), 8.08(t, 2H, J=8Hz), 8.31(dd, 1H, J=2, 4, 7Hz), 8.77(s, 1H), 10.09(d, 1H, J=2Hz)

MS(m/e) : 512(M⁺)

実施例 5 1

K-252、9.3 mg (0.2 mmol) を THF 5 ml に溶解し、氷冷下クロロスルホニルイソシアネート 0.17 ml (2 mmol) を加え、同温度にて 2 時間攪拌した。ついで水 1 ml を加え 70°C にて 1 時間攪拌後、反応溶液を飽和重ソウ水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノール/クロロホルム) で精製し、化合物 54、8.5 mg (77%) を mp. 280-285°C の無色粉末として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.17(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.18(s, 3H), 3.92(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.94(s, 3H), 5.28(d, 1H, 18Hz), 5.34(d, 1H, 18Hz), 7.22(dd, 1H, J=5, 7Hz), 7.32(t, 1H, J=7Hz), 7.42(t, 1H, J=7Hz), 7.50~7.58(m, 2H), 7.95~8.01(m, 3H), 9.06(d, 1H, J=8Hz)

MS(m/e) : 554(M⁺)

実施例 5 2

参考例 5 で得られる化合物 e、43.9 mg (0.1 mmol) を DMF 1 ml に溶解し、N-ベンジルオキシカルボニルグリシン無水物 4.0 mg (0.1 mmol) およびトリエチルアミン 0.016 ml (0.12 mmol) を加え 100°C で 1 時間攪拌した。反応溶液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノール/クロロホルム) にて精製し、化合物 55、3.0 mg (4.8%)を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.01(s, 3H), 2.80-3.40(m, 2H), 3.92-4.80(m, 6H), 5.04(s, 2H), 5.40-5.80(m, 3H), 6.50(m, 1H), 6.80-7.62(m, 10H), 7.76(d, 1H, J=8Hz), 7.98(d, 1H, J=8Hz), 8.56(d, 1H, J=8Hz)

MS(m/e) : 631(M⁺)

実施例 5 3

化合物 55、6.0 mg (0.095 mmol) を DMF 1 ml、エタノール 1.0 ml に溶解し、1 N 塩酸 0.15 ml、10% パラジウム/炭素 6.0 mg を加え、水素気流下 40°C で 10 分間攪拌した。反応溶液をセ

ライトを通して後ろ液に水 1.5 ml を加えた。エタノールを減圧下留去した後凍結乾燥を行い、化合物 56、2.3 mg (4.9%) を得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.00-2.40(m, 1H), 2.24(s, 3H), 3.00-3.60(m, 1H), 4.03(s, 2H), 4.61(m, 2H), 5.03(br, s, 2H), 6.00(s, 1H), 7.00-8.16(m, 8H), 8.60(br, s, 1H), 9.22(d, 1H, J=8Hz)

MS(m/e) : 497(M⁺)

実施例 5 4

参考例 5 で得られる化合物 e、43.9 mg (1 mmol) をクロロホルム 2.0 ml に溶解し、トリ-ローアセチル-D-グルカル、1.36 g (5 mmol) および NBS、62.3 mg (3.5 mmol) を加え室温遮光下 8 時間攪拌した。反応溶液を 1 N チオ硫酸ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノール/クロロホルム) にて精製しグリコシド体 (X X I : Y=OH, R₁=R₂=R₃=H, W₁=Ac) 3.60 mg (4.6%) を得た。

MS(m/e) : 790 ($M+1$)⁺, 792 ($M+1$)⁺

上記グリコシド体、280 mg (0.35 mmol) をトルエン 20 ml に懸濁させ、AIBN 60 mg (0.35 mmol) および水素化トリブチル錫 0.49 ml (1.75 mmol) を加え 60 ℃で 1 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5%メタノール/クロロホルム) にて精製し、化合物 57、70 mg (28%)を得た。

$\text{NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.75-1.83 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.40-2.44 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, $J=7.5, 13.5\text{Hz}$), 3.84 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 2H), 4.19 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 4.26-4.30 (m, 2H), 4.88-5.18 (m, 5H), 5.64 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, $J=5.5, 7.5\text{Hz}$), 7.25-7.49 (m, 4H), 7.80 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.04 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 8.6 (s, 1H), 9.19 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)

MS(m/e) : 712 ($M+1$)⁺

実施例 55

化合物 57、50 mg (0.07 mmol) を THF 2.5 ml およびメタノール 0.5 ml の混合溶媒に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.35 ml を加え室温下 1 時間攪拌した。反応溶液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1%メタノール/クロロホルム) にて精製し、化合物 58、8 mg (20%)を得た。

$\text{NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.46-1.54 (m, 1H), 1.98 (dd, 1H, $J=5, 14\text{Hz}$), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.02-3.21 (m, 4H), 3.45-3.58 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 2H), 4.21 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 4.54 (t, 1H, $J=6\text{Hz}$), 4.70-4.73 (m, 1H), 4.92 (q, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 4.96 (d, 1H, $J=18\text{Hz}$), 5.03 (d, 1H, $J=18\text{Hz}$), 6.99 (dd, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 7.26 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.33 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.81 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.04 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 8.57 (s, 1H), 9.20 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$)

MS(m/e) : 586 ($M+1$)⁺

実施例 56

参考例 10 で得られる化合物 j、42.1 mg (0.1 mmol) を DMF 1 ml に溶解し、 β -D-チオグルコースナトリウム塩 32.7 mg (0.15 mmol) を加え、50 ℃で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 9 / 1 / 0.1) にて精製し、化合物 59、3.8 mg (6.2%)を得た。

$\text{NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 2.01 (dd, 1H, $J=5, 13.6\text{Hz}$), 2.16 (s, 3H), 3.04-3.79 (m, 9H), 4.46 (d, 1H, $J=9.5\text{Hz}$), 4.70 (br, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.96 (d, 1H, $J=18\text{Hz}$), 5.03 (d, 1H, $J=18\text{Hz}$), 5.10 (br, s, 1H), 5.31 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 5.63 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.27-7.49 (m, 4H), 7.83 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.99-8.05 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.19 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$)

MS(m/e) : 618 ($M+1$)⁺

実施例 57

K252、467 mg (1 mmol) をクロロホルム 5 ml に溶解し、モレキュラーシーブ 4 Å 500

mg およびクロロスルホン酸 0.14 ml (2 mmol) を氷冷下加え、同温度にて 3 時間攪拌した。反応溶液に水 2 ml を加え溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 80 / 20 / 5) にて精製し、化合物 60、142 mg (26%)を得た。

$\text{NMR}(\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O})$ δ : 2.01 (dd, 1H, $J=5, 13\text{Hz}$), 2.14 (s, 3H), 3.14-3.60 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.98 (br, s, 2H), 7.00-8.12 (m, 6H), 9.40 (s, 1H)

MS(m/e) : 548 ($M+1$)⁺

実施例 58

化合物 60、110 mg (0.2 mmol) に五塩化リン 8.3 mg (0.4 mmol) およびオキシ塩化リン 0.19 ml (2 mmol) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応溶液に水 1.0 ml と THF 1.0 ml を加え、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1%メタノール/クロロホルム) にて粗精製し、スルホニルクロ

ライド体 ($X : X=CO_2Me, Y=OH, R^3=H$) 5.0 mgを得た。これをDMF 2 mlに溶解し、ビリジン 0.079 ml (0.5 mmol) および N-メチルビペラジン 0.05 mlを加え室温下 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2.5%メタノール/クロロホルム) にて精製し、化合物 6 1、1.0 mg (8%)を得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.07-2.18(m, 1H), 2.12(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.44(m, 4H), 2.96(m, 4H), 3.20-3.50(m, 1H), 3.93(s, 3H), 5.02(d, 1H, J=18Hz), 5.08(d, 1H, J=18Hz), 6.41(s, 1H), 7.25(dd, 1H, J=5, 7Hz), 7.37-8.17(m, 7H), 8.69(s, 1H), 9.70(d, 1H, J=2Hz), MS(m/e) : 630 (M+1)*.

実施例 5 9

実施例 2 1で得られる化合物 2 4、4.83 mg (0.1 mmol) をTHF 2 mlに溶解し、クロロギ酸 p-ニトロフェニル 3.6 mg (0.16 mmol) およびトリエチルアミン 0.033 ml (0.24 mmol) を加え、室温下 1 日攪拌した。反応溶液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を

減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1%メタノール/クロロホルム) にて精製し、化合物 6 2、6.6 mg (10.0%)を得た。

NMR(CDCℓ₃) δ : 2.00(s, 3H), 2.62(dd, 1H, J=5.14Hz), 3.34(dd, 1H, J=7, 14Hz), 4.00(s, 3H), 4.14(d, 1H, J=18Hz), 4.36(d, 1H, J=18Hz), 5.72(s, 1H), 6.68(dd, 1H, J=5.7Hz), 6.80-8.40(m, 6H), 8.64(s, 1H), 9.68(br, s, 1H)
MS(m/e) : 649 (M+1)*.

実施例 6 0

化合物 6 2、6.0 mg (0.074 mmol) をDMF 2 mlに溶解し、N-イソプロピル-1-ビペラジンアセトアミド 16.4 mg (0.088 mmol) を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応溶液にTHF 1.0 mlを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4%メタノール/クロロホルム) で精製し、化合物 6 3、4.2 mg (8.2%)を得た。

NMR(CDCℓ₃) δ : 1.20(d, 6H, J=8Hz), 2.00(s, 3H), 2.40-2.80(m, 5H), 3.00(s, 2H), 3.25(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.68-4.16(m, 5H), 4.00(s, 3H), 4.29(d, 1H, J=18Hz), 4.53(d, 1H, J=18Hz), 5.36(br, s, 1H), 5.56(s, 1H), 6.68(dd, 1H, J=5, 7Hz), 6.80-8.04(m, 7H), 8.56(br, s, 1H)

MS(m/e) : 695 (M+1)*.

実施例 6 1

実施例 2 8で得られる化合物 3 1、2.45 mg (0.042 mmol) をクロロホルム 2.0 mlに溶解し、エタノール 2.0 ml、カンファースルホン酸 9.8 mg (0.042 mmol) を加え、6 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣にクロロホルム 2.0 mlを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去了した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1%メタノール/クロロホルム) にて精製し、化合物 6 4、1.43 mg (5.6%)を得た。

NMR(CDCℓ₃) δ : 1.30(t, 3H, J=7.5Hz), 1.80(s, 3H), 2.13(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.28(s, 3H), 2.80(s, 3H),

3.65(q, 2H, J=7.5Hz), 3.97(dd, 1H, J=7, 14Hz), 4.00(s, 3H), 4.76(s, 2H), 5.36(s, 2H), 7.03(dd, 1H, J=5, 7Hz), 7.36-7.80(m, 4H), 7.88-8.16(m, 2H), 9.16(s, 1H)

MS(m/e) : 610 (M+1)*.

実施例 6 2

化合物 6 4、3.30 mg (0.055 mmol) を実施例 2 と同様の条件で行い、化合物 6 5、2.59 mg (9.0%)を得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.20(t, 3H, J=7.5Hz), 2.04(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.16(s, 3H), 3.20-3.70(m, 3H), 3.93(s, 3H), 4.63(s, 2H), 5.02(s, 2H), 6.32(s, 1H), 7.13(dd, 1H, J=5, 7Hz), 7.24-8.16(m, 6H), 8.57(s, 1H), 9.16(s, 1H)

MS(m/e) : 526 (M+1)*.

実施例 6 3

化合物 6 5、2.39 mg (0.046 mmol) をTHF 8 mlおよび水 0.8 mlに溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 5.2 mg (1.38 mmol) を加え、同温度にて 2 時間攪拌した。反応溶液を飽和食塩水で

洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を THF-エーテルで粉末化し、化合物 66、152 mg (66%)を得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.20(t, 3H), 1.98(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.16(s, 3H), 3.18(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.57(q, 2H, J=8Hz), 3.85(m, 2H), 4.64(s, 2H), 5.02(s, 2H), 5.14(m, 1H), 5.40(s, 1H), 7.00(dd, 1H, J=5.7 Hz), 7.24-7.60(m, 3H), 7.77(d, 1H, J=8Hz), 7.92-8.16(m, 2H), 8.56(s, 1H), 9.17(s, 1H)

MS(m/e) : 497(M⁺)

参考例 1

化合物 KT5556 (II a)、227 mg (0.5 mmol) のエタノール 20 mL 懸濁溶液に塩化チオニル 1 mL を加え、加熱還流した。2時間および4時間後さらに塩化チオニルを 1 mL ずつ加え、延べ8時間加熱還流した。反応混合物中の揮発性物質を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、淡黄色粉末状の化合物 a 160 mg (66%)を得た。

65 mg (34%)を得た。

融点 250~252°C (ジクロルメタン-メタノールより再結晶)

NMR(CDCl₃) δ : 9.42(d, 1H, J=8Hz), 8.1-7.85(m, 2H), 7.7-7.2(m, 5H), 7.03(dd, 1H, J=5, 7 Hz), 5.08(s, 2H), 4.05(s, 3H), 3.37(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.13(s, 3H), 2.21(s, 3H), ca. 2.20(dd, 1H)

MS(m/e) : 481(M⁺)

参考例 3

化合物 (II a)、4.53 g (10 mmol) の無水ビリジン 50 mL 溶液に、無水酢酸 1.42 mL (1.5 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物中の溶媒を減圧下に留去し、残渣に1N 塩酸 50 mL を加え攪拌した。不溶物をろ取し、1N 塩酸、ついで水で洗浄した。減圧下に乾燥して、淡黄色粉末状の化合物 c 4.79 g (97%)を得た。

融点 267~270°C

NMR(DMSO-d₆+CDCl₃) δ : 9.36(d, 1H, J=8Hz), 8.2-7.7(m, 3H), 7.7-7.25(m, 4H), 7.27(dd, 1H, J=5.7 Hz), 5.08(s, 2H), 4.05(s, 3H), 3.37(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.13(s, 3H), 2.21(s, 3H), ca. 2.20(dd, 1H)

融点 193~195°C (アセトン-メタノール)
NMR(DMSO-d₆) δ : 9.22(d, 1H, J=7, 6Hz), 8.1-7.85(m, 3H), 7.55-7.25(m, 4H), 7.11(dd, 1H, J=4.9, 7.3Hz), 5.04(d, 1H, J=17.7Hz), 4.98(d, 1H, J=17.7Hz), 4.40(m, 2H), 3.38(dd, 1H, J=7, 3, 13.9Hz), 2.17(s, 3H), 2.02(dd, 1H, J=4.9, 13.9Hz), 1.43(t, 3H, J=7.1Hz)

MS(m/e) : 481(M⁺)

IR(KBr) 3430, 1730, 1675, 1635, 1590, 1460, 745 cm⁻¹

参考例 2

K 252、184 mg (0.4 mmol) の DMF 2 mL 溶液を氷冷し、50%油性水素化ナトリウム 19.2 mg (0.4 mmol) を加えた。20分後、ヨウ化メチル 25 μL (0.4 mmol) を加え、さらに1時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム 20 mL を加え、この溶液を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) により精製して、淡黄色粉末状の化合物 b

5.7Hz), 5.07(S, 2H), 3.98(dd, 1H, J=7, 14Hz), 2.35(S, 3H), 2.12(dd, 1H, J=5, 14Hz), 1.72(S, 3H)

IR(KBr) 3430, 1750, 1680, 1640, 1590, 1460, 1235,

745 cm⁻¹

参考例 4

化合物 c 2.5 g の塩化チオニル 60 mL 溶液を2時間加熱還流した。反応溶液中の塩化チオニルを減圧下に留去し、固体残渣にエチルエーテル 40 mL を加え攪拌した。不溶物をろ取し、エチルエーテルで洗浄後、減圧下に乾燥して、淡黄色粉末状の化合物 d 2.29 g (88%)を得た。

参考例 5

K-252、7.01 g (15 mmol) の無水THF 100 mL 溶液を氷冷し、これに水素化リチウムアルミニウム 1.14 g (3.0 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。メタノールを加えて過剰の還元剤を分解した後、反応混合物をセライトを通してろ過した。ろ液を1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製して、淡黄色粉末状の化合物 e 5.34 g (81%)を得た。

融点 266~275°C (メタノールより再結晶)
 δ : 9.24 (d, 1H, J=8Hz),
 8.2-7.7 (m, 3H), 7.6-7.0 (m, 4H), 6.74 (dd, 1H, J=5.7Hz), 4.90 (d, 1H, J=18Hz), 4.69 (d, 1H, J=18Hz), 4.13 (d, 1H, J=11Hz), 3.91 (d, 1H, J=11Hz), 3.29 (dd, 1H, J=7.14Hz), 2.38 (dd, 1H, J=5.14Hz), 2.19 (s, 3H)
 m/e : 440 ($M^+ + 1$)

参考例 6

化合物 e 2.49 g (5.7 mmol) の無水 THF 30 mL 溶液に、p-トルエンスルホニルクロリド 2.70 g (14.2 mmol) トリエチルアミン 1.97 mL (14.2 mmol) および N,N-ジメチルアミノビリジン 0.69 g (5.7 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に THF 100 mL を加えた溶液を酸・アルカリ洗浄した。溶媒を減圧下に留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

で精製して、淡黄色粉末状化合物 f 1.11 g (33%)を得た。

融点 207~210°C

δ : 9.24 (d, 1H, J=8Hz), 8.15-7.8 (m, 3H), 7.65-7.2 (m, 4H), 6.62 (dd, 1H, J=5.7Hz), 4.95 (d, 1H, J=10Hz), 4.80 (d, 1H, J=10Hz), 4.45 (s, 2H), 3.05 (dd, 1H, J=7.14Hz), 2.55 (s, 3H), 2.36 (dd, 1H, J=5.14Hz), 2.12 (s, 3H)

m/e : 422 ($M^+ - 167$ (OTs))

元素分析値	C	H	N
推定値 (%)	66.77	4.59	7.08
実測値 (%)	66.74	4.45	7.26

IR(KBr) 3430, 1870, 1640, 1595, 1460, 1175, 745 cm⁻¹

参考例 7

化合物 f 5.94 mg (1.0 mmol), アジ化ナトリウム 1.30 mg (2.0 mmol) の DMF 6 mL 溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物に THF 50 mL を加えた溶液を酸・アルカリ洗浄した。溶媒

を減圧下に留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製して、淡黄色粉末状の化合物 g 4.05 mg (87%)を得た。

融点 218~223°C (THF-メタノール)
 δ : 9.31 (d, 1H, J=8Hz), 8.15-7.2 (m, 7H), 6.87 (dd, 1H, J=5.7Hz), 5.00 (s, 2H), 3.99 (d, 1H, J=13Hz), 3.56 (d, 1H, J=13Hz), 3.21 (dd, 1H, J=7.14Hz), 2.37 (dd, 1H, J=5.14Hz), 2.19 (s, 3H)

m/e : 465 ($M^+ + 1$)

IR(KBr) 3430, 2100, 1670, 1640, 1590, 1460, 745 cm⁻¹

参考例 8

化合物 g 2.32 mg (0.5 mmol), 無水 THF 7 mL 溶液に、水素化リチウムアルミニウム 1.4 mg (3.0 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に THF 30 mL を加え、セライトを通しろ過し、ろ液を酸・アルカリ洗浄した。溶媒を減圧下に留去した残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製して、淡黄色粉末状の化合物 h 6.8 mg (31%)を得た。

融点 > 300°C (メタノール)

δ : 9.21 (d, 1H, J=7.9Hz), 8.1-7.7 (m, 3H), 7.55-7.25 (m, 4H), 7.00 (dd, 1H, J=5.2, 7.4Hz), 5.04 (d, 1H, J=17.5Hz), 4.97 (d, 1H, J=17.5Hz), 3.25 (dd, 1H, J=7.4, 13.6Hz), 3.13 (d, 1H, J=12.9Hz), 2.88 (d, 1H, J=12.9Hz), 2.12 (s, 3H), 1.91 (dd, 1H, J=5.2, 13.6Hz)

m/e : 439 ($M^+ + 1$)

IR(KBr) 3440, 1685, 1640, 1590, 745 cm⁻¹

参考例 9

K-252、2 g (4.2 mmol) を THF 10 mL に溶解し、無水酢酸 4 mL およびジメチルアミノビリジン 2.6 g を加え室温下一晩攪拌した。反応溶液を 2% 塩酸水溶液、飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し、化合物 i、

2.12 g (94%) を淡黄色粉末として得た。
 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.76(s, 3H), 2.03(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.16(s, 3H), 2.56(s, 3H), 3.86(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.98(s, 3H), 5.07(s, 2H), 6.93(dd, 1H, J=5, 5.7Hz), 7.14-7.66(m, 5H), 7.80-8.00(m, 2H), 9.02(d, 1H, J=8Hz)

参考例 1 0

参考例 8 で得られる化合物 f、1700 mg (2.9 mmol) の無水 THF 50 ml 溶液を氷冷し、60% 油性水素化ナトリウム 228 mg (5.8 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応溶液を酸・アルカリ洗浄した。溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製して、淡黄色粉末状の化合物 j、884 mg (73%) を得た。

融点 292~296°C (分解)

$\text{NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 9.31 (d, 1H, J=7.5Hz), 8.1-7.75(m, 3H), 7.55-7.3(m, 4H), 7.22(dd, 1H, J=1.0, 6.0Hz), 5.00(s, 2H), 約3.35 (dd, 1H), 3.29(d, 1H, J=4.4Hz), 3.03(d, 1H, J=4.4Hz), 2.46(s, 3H),

2.00(dd, 1H, J=1.0, 14.7Hz)

MS(m/e) : 421 (M⁺)

参考例 1 1

10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液を化合物 44、100 g、乳糖 40 g、コーンスター 18 g およびカルボキシメチルセルロースカルシウム 10 g よりなる混合物に加え、練合する。練合物を 1.0 mm のスクリーンを有する押出造粒機で造粒し、60°C で乾燥する。乾燥造粒物を 1.6 メッシュの篩で部分分けし、ステアリン酸マグネシウムを筛過物に添加して錠剤様顆粒を調製する。ついで常法により 8 mm 径で 1 剤 (170 mg)あたり 100 mg の化合物 44 を含む錠剤を得る。

実験例 1

代表的化合物 (I) の C-キナーゼ阻害活性を、I. Nishizuka らの方法 [J. Biol. Chem., 257, 13341 (1982)] に準じて測定した。試験化合物の濃度を変え、酵素活性を 50% 阻害する化合物濃度 (IC_{50}) を求めた。結果を第 3 表に示す。

第 3 表 合成化合物の C-キナーゼ阻害活性

化合物番号	IC_{50} , $\mu\text{g}/\text{ml}$
3	0.175
4	0.02
22	0.006
24	0.009
25	0.005
35	0.056
46	0.021
47	0.031
49	0.034
50	0.017
57	0.45
61	9
K-252 (参考化合物)	0.016

実験例 2

代表的化合物 (I) のヒスタミン遊離抑制作用を以下のようにして調べた。

体重 150~180 g のラットを乾エーテル麻酔下に放血致死せしめ、Sullivan らの方法 [J.

Immunol., 114, 1473 (1975)] に準じて作製した肥溝細胞用培養液 (mast cell medium) (MCM と略記、組成: 150 mM NaCl, 3.7 mM KCl, 3 mM Na₂HPO₄, 3.5 mM KH₂PO₄, 1 mM CaCl₂, 5.6 mM グルコース, 0.1% 牛血清アルブミン, 10 U/ml ヘパリン)、6 ml/animal を腹腔内に注入した。腹部を 2 分間マッサージした後、開腹し腹腔内浸出液を採取した。6 匹より集めた浸出液を 4°C, 100 × g で 5 分間遠心分離後、沈渣に適量の水冷 MCM を加えて 3 回洗浄し、最終的には肥溝細胞数が約 3×10^4 cells/ml となるよう細胞浮遊液 (peritoneal exudate cells, PEC と略記) を調製した。なお、肥溝細胞の同定は 0.05% トルイジンブルーで細胞内颗粒を染色することにより行った。このようにして得た PEC 1 ml を 37°C, 10 分間プレインキュベートした後、種々の濃度の被検薬液 0.1 ml を加えて 10 分間インキュベートし、フォスファチジル-L-セリン 100 μg/ml およびコンカナバリン A 1000 μg/ml それ

それ0.1 mlを加えてさらに15分間インキュベートした。氷冷した生理食塩水3mlを加えて反応を停止後、4℃、1100×gで10分間遠心分離して上清と沈渣を得た。上清および沈渣のヒスタミン量は小松の方法〔アレルギー 27, 67 (1978)〕に従い蛍光法で測定した。ヒスタミン遊離率は細胞の総ヒスタミン量に対する上清のヒスタミン量の百分率として表した。また次式により被検液のヒスタミン遊離抑制率を算出した。

$$\text{遊離抑制率(%)} = \left(1 - \frac{\begin{array}{l} \text{薬物存在下の} \\ \text{ヒスタミン遊離 - 自発遊離} \end{array}}{\begin{array}{l} \text{薬物不存在下の} \\ \text{ヒスタミン遊離 - 自発遊離} \end{array}} \right) \times 100$$

試験化合物の濃度を変え、ヒスタミン遊離を50%抑制する化合物濃度(IC_{50})を求めた。結果を第4表に示す。

第4表 代表的化合物(1)のヒスタミン遊離抑制作用

化合物番号	IC_{50} , ng/ml
49	1.2
24	2.0
44	1.6
50	1.7

実験例3

本発明により得られた化合物の細胞生育阻害活性について以下の方法によって試験し、結果を第5表に示す。

(1) MCF7細胞生育阻害試験：

96穴マイクロタイターブレートに、10%牛胎児血清10μg/mlインシュリン 10^{-8} Mエストラジオールを含むRPMI 1640培地で 4.5×10^4 個/mlに調製したMCF7細胞を0.1mlずつ各ウェルに分注する。炭酸ガスインキュベーター内で一晩37℃下培養後培養液により適宜希釈した被験サンプルを0.05mlずつ加える。72時間接觸の場合には、このまま細胞を炭酸ガスイン

キュベーター内で細胞を培養後、培養上清を除去し、PBS(-)で一回洗浄後、新鮮な培地を0.1mlずつ各ウェルに加え炭酸ガスインキュベーター内で37℃下、72時間培養する。培養上清を除去後、0.02%ニュートラルレッドを含む培養液を0.1mlずつ各ウェルに加え37℃下、1時間炭酸ガスインキュベーター内で培養し細胞を染色する。培養上清を除去後、生理食塩水で1回洗浄し、0.001N塩酸/30%エタノールで色素を抽出後、マイクロブレートリーダーにより550nmの吸収を測定する。無処理細胞と既知濃度の薬剤で処理した細胞の吸収を比較することにより、細胞の増殖を50%阻害する薬物濃度を算出し、それを IC_{50} とする。

(2) HeLaS₃細胞生育阻害試験：

96穴マイクロタイターブレートに10%牛胎児血清2mMグルタミンを含むMEM培地で 3×10^4 個/mlに調製したHeLaS₃細胞を0.1mlずつ各ウェルに分注する。

(1)におけるウェル分注後と同様に行う。

(3) COLO320DM細胞生育阻害試験：

96穴マイクロタイターブレートに、10%牛胎児血清100μg/mlベニクリン、100μg/mlストレプトマイシンを含むRPMI 1640培地で 10^4 個/mlに調製したCOLO320DM細胞を0.1mlずつ各ウェルに分注する。以下(1)と同様に行い、細胞の算出はミクロセルカウンターにより行う。無処理細胞と、既知濃度の薬剤で処理した細胞の細胞数を比較することにより細胞の増殖を50%阻害する薬物濃度を算出し、それを IC_{50} とする。

第5表 合成化合物の細胞生育阻害活性

化合物番号	MCF7	IC_{50} (μg/ml)	
		HeLaS ₃	COLO320DM
3	0.13	0.01	0.05
4	0.95	0.07	0.10
24		0.48	
25	0.84	0.44	
47	0.50	0.23	1.0
50		0.28	

57	1.22	0.54	1.58
61	5.96	3.89	
K-252 (参考化合物)	0.51	0.2	0.27

発明の効果

本発明によれば化合物(I)およびその薬理的に許容される塩はC-キナーゼ阻害活性、抗ヒスタミン遊離抑制活性、血小板凝集抑制活性、抗炎症活性および細胞生育阻害活性等を有し、抗アレルギー剤、抗血栓剤、抗炎症剤および抗腫瘍剤等の活性成分として有用であると期待される。

特許出願人 (102) 協和醸酵工業株式会社

代表者 加藤幹夫



第1頁の続き

⑤Int.Cl. ⁴	識別記号	府内整理番号
// A 61 K 31/55	A B E A B F A C B	
(C 07 D 498/18 207:00 273:00 307:00)		

⑦発明者 河西 政次	神奈川県藤沢市鶴沼松が岡 3-12-15
⑦発明者 小林 英二	東京都足立区栗原 2-11-21-706
⑦発明者 森本 真	静岡県駿東郡長泉町下土狩203-5
⑦発明者 秋永 士朗	静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

手続補正書(自発)

昭和63年2月15日 商

特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和62年特許第327858号

2. 発明の名称

生理活性物質K-252の誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

郵便番号 100

住所 東京都千代田区大手町一丁目6番1号

名称 (102) 協和薬業工業株式会社

(TEL: 03-282-0036)

代表者 加藤幹夫

4. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲の欄および発明の詳細

な説明の欄

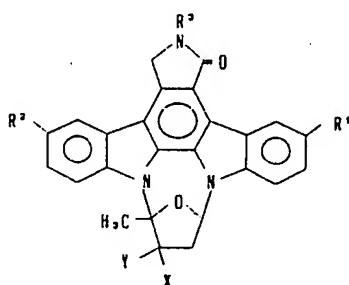
方式 審査

5. 補正の内容

- (1) 特許請求の範囲を別紙の通り訂正
 (2) 明細書第8頁13行目「800(1981)」
 63-295588
 83-2216
 83-2216
 800

特許請求の範囲

式



(式中、R¹およびR²は同一または異なって水素、メチル、ヒドロキシメチル、低級アルコキメチル、低級アルキルチオメチル、低級アルキルスルフィニルメチル、ニトロ、ブロム、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルカノイロキシ、低級アルコキシ、-NR⁴R⁵ (式中、R⁴およびR⁵は一方が水素で他方が水素、低級アルカノイル、カルバモイル、低級アルキルアミノカルボニルまたはフェニルアミノカルボニルであるか、两者とも低級アルキルである)、スルホン酸、-SO₃NR⁴R⁵

(1978)に訂正する。

(3) 同書第9頁2行目「を有し抗アレルギー」を「を有した抗アレルギー」に訂正する。

(4) 同書第9頁3行目「抗炎症剤にあるいは」を「抗炎症剤あるいは」に訂正する。

(5) 同書第12頁5行目「基である」を「基であり、この内R¹およびR²が水素でR³がアセチルの場合、同時にXがメトキシカルボニルでYがアセトキシではない」に訂正する。

(6) 同書第64頁6行目、8行目および10行目「Zが」を「Xが」に訂正する。

(7) 同書第77頁化合物No.9および10のR¹の列「NHCON-P_r」を「NHCOEt」に訂正する。(8) 同書第77頁化合物No.11および12のR¹の列「NHCON-Bu」を「NHCON-P_r」に訂正する。

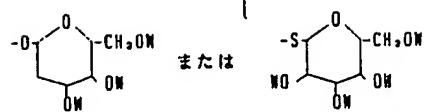
(9) 同書第100頁下から5行～4行目

「38.4 mg (0.8 mmol)」を「9.6 mg (0.2 mmol)」に訂正する。

(式中、R¹およびR²は同一または異なって水素、低級アルキルまたは隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基である)、-OCOOR⁶ (式中、R⁶は低級アルキルまたは置換もしくは非置換のフェニルである) または-OCONR⁷R⁸ (式中、R⁷およびR⁸は前記と同義である) を表わし、R³は水素、塩素、低級アルカノイル、カルバモイルまたは低級アルキルを表わし、Xはヒドロキシメチル、ホルミル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルヒドロキシカルボニル、-CH=N-R⁹

(式中、R⁹はヒドロキシ、カルバモイルアミノ、-NR¹⁰R¹¹ (式中、R¹⁰およびR¹¹は前記と同義である)、グアニジノまたは2-イミダゾリルアミノである)、-CONHR¹⁰ (式中、R¹⁰はα-アミノ酸のアミノ基を除く残基であって、該アミノ酸のカルボキシル基は低級アルキルまたはベンジルでエステル化されていてもよい)、-CH₂OCOR¹¹ (式中、R¹¹はα-アミノ酸のカルボキシル基を除く残基であって、該アミノ酸のアミノ基はベンジルオキシカルボニルまたはt-ブロキシカルボニルで保護されてい

でYがアセトキシではない)で表わされるK-252
導体およびその薬理的に許容される塩。



(式中、Wは水素、メチル、エチル、ベンジル、
アセチルまたはトリフルオロアセチルである)で

表わされる糖残基である | を表わし、Yはヒドロ
キシ、低級アルカノイロキシ、カルバモイルオキ
シまたは低級アルコキシを表わし、またはXとYが
一体となって $-Y-X-$ として $-O-C(CH_3)_2-O-CH_2-$ 、

$\begin{array}{c} S \\ || \\ -OCNHCH_3- \end{array}$ または $\begin{array}{c} SR^{12} \\ | \\ -O-C=N-CH_3- \end{array}$ (式中、
 R^{12} は低級アルキルである)である。

ただし、Xがヒドロキシメチル、カルボキシル
または低級アルコキシカルボニルの場合、 R^1 、
 R^2 および R^3 の内少なくとも1つは水素以外の
基であり、この内 R^1 および R^2 が水素で R^3 が
アセチルの場合、同時にXがメトキシカルボニル

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.